PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LEILANE HOFFMANN NOGUEIRA

Perfil clínico epidemiológico de pacientes com doença respiratória exacerbada por
aspirina (DREA) em centro de referência

Ribeirão Preto - SP

2021

LEILANE HOFFMANN NOGUEIRA

Perfil clínico epidemiológico de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) em centro de referência

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

Ribeirão Preto - SP

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Nogueira, Leilane Hoffmann

Perfil clínico epidemiológico de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) em centro de referência. Ribeirão Preto, 2021.

84 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Luisa Karla de Paula Arruda

1. Sinusite; 2. Pólipos nasais; 3. Asma; 4. Aspirina; 5. Anti-Inflamatórios não Esteroides

Nome: NOGUEIRA, Leilane Hoffmann

Título: Perfil clínico epidemiológico de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) em centro de referência

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus pacientes, sem eles esse trabalho não seria possível e nem minha profissão como médica.

Dedico aos meus pais meu irmão e meu namorado pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Mário e Rose, meu irmão Leandro e meu namorado Leandro pelo apoio, torcida e amor sempre presentes.

Agradeço às minhas colegas de residência de Alergia que viraram minhas amigas da vida, por todo conhecimento que compartilhamos sobre a especialidade e sobre a vida, estiveram ao meu lado em Ribeirão Preto, e hoje mesmo à distância estão sempre presentes: Soraya, Marina, Larissa, Lisiane, Mariana, Patrícia, Paula.

Agradeço as minhas amigas da vida Paula e Priscila por estarem sempre comigo há anos, e a Paula por ter me ajudado com o inglês desse trabalho.

Agradeço a minha orientadora Dra. Prof. Karla por todo ensinamento, correção, auxílio neste trabalho e por servir como inspiração para ser uma excelente médica e Professora.

Agradeço às minhas chefes do Serviço de Alergia da FMRP-USP Dra. Mariana, Dra. Thaís e Dra. Janaína por tanto terem me ensinado e me inspirado. A Mariana e a Thaís também agradeço pela ajuda neste trabalho, e a Thaís que esteve ao meu lado nos ambulatórios de pacientes com DREA, onde aprendi e me divertir muito ao lado dela.

Agradeço aos meus pacientes, sem eles esse trabalho e a minha profissão não existiriam.

Agradeço a USP Ribeirão Preto por ter sido a minha casa, a qual sempre vou me orgulhar e sentir muitas saudades.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

NOGUEIRA, L. H. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) em centro de referência. 2021. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina e Anti-inflamatórios Não-esteroidais (DREA) é caracterizada por rinossinusite crônica com pólipos nasais, asma, e reações a anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). O presente estudo visou descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com DREA, e a resposta clínica a terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD) e tratamento com omalizumabe. Foi estudo observacional, com análise retrospectiva e descritiva de características de pacientes selecionados dentre aqueles atendidos nos ambulatórios de Alergia e Imunologia e de Otorrinolaringologia do HCFMRP-USP. Dados foram coletados através de análise de prontuário, atendimento em consultas médicas ou entrevista telefônica. 75 pacientes foram incluídos, com mediana de idade de 50 anos, e predominância do sexo feminino (69%). IgE total elevada foi encontrada em 67,8% dos pacientes, e eosinofilia em sangue periférico em 55%. Sensibilização a aeroalérgenos foi observada em 76,5% dos pacientes. A ordem de início das condições clínicas na fase adulta foi: sintomas nasais, asma, polipose nasal, e reação de hipersensibilidade aos AINES. Pólipos nasais foram diagnosticados em média em 2,1 ocasiões. Segundo o *Asthma Control Test* (ACT), 49% apresentaram asma bem controlada e 51% asma parcialmente controlada ou mal controlada. Gravidade da asma pelas etapas da (GINA) revelou asma leve em 43%, e asma moderada e grave em 57% dos pacientes. Reações aos AINES foram caracterizadas por sintomas respiratórios em 71%, cutâneos em 5%, e reações mistas ou anafilaxia em 24% dos pacientes. Diagnóstico de hipersensibilidade a AINES foi feito por teste de provocação oral com aspirina em 14% dos pacientes, e nos demais pela história clínica inequívoca. ACT mais grave foi associado a reação de anafilaxia ($p = 0,04$). 31,7% dos pacientes relataram reação após ingerir bebida alcoólica. 40/75 pacientes foram submetidos a TAAD e destes, 47,5% suspenderam o tratamento por razões que incluíram sintomas gastrointestinais, má aderência, urticária, cirurgia, sangramento, anemia e dengue. Em pacientes que mantiveram a TAAD ($n = 21$) foi observada melhora significativa do controle da asma (ACT médio 22 e 24 pré e após início da TAAD, $p = 0,02$); diminuição do número de crises de sinusite por ano (número médio de crises/ano 4,3 e 1,4, pré e após início da TAAD, $p = 0,008$); e melhora dos sintomas nasosinusais e qualidade de vida, com valores médios do *Sino-Nasal Outcome Test* SNOT-22 de 61,7 e 23,1 pré e após início da TAAD ($p < 0,001$), respectivamente. 6/21 pacientes (29,5%) apresentaram recidiva de pólipos nasais. Seis pacientes receberam tratamento com omalizumabe e tiveram queda no número de recidivas de pólipos nasais de 2,5 para 0,5, pré e após o início do tratamento, respectivamente. Concluímos que nossos pacientes com DREA tiveram características semelhantes às descritas na literatura, como idade, sexo predominante, gravidade da asma, e predomínio de reação respiratórias aos AINES. Por outro lado, a presença de sensibilização alérgica foi mais frequente do que em alguns estudos, e o desencadeamento de sintomas pela ingestão de bebidas alcoólicas foi menos relatado por nossos pacientes que em estudos prévios. Os pacientes apresentaram melhora significativa dos sintomas com a TAAD, entretanto a frequência de descontinuação da TAAD foi elevada, principalmente devido aos sintomas gastrointestinais associados à terapia com altas doses de aspirina. O tratamento com omalizumabe pode ser promissor, e resultou na diminuição da recidiva dos pólipos em nossos pacientes.

Palavras-chave: Sinusite; Pólipos nasais; Asma; Aspirina; Anti-Inflamatórios não Esteroides

ABSTRACT

NOGUEIRA, L. H. Clinical and epidemiological profile of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) at a reference center. 2021. Master's thesis - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Aspirin/Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - Exacerbated Respiratory Disease (AERD) is characterized by chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma and reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The present study aimed to describe the clinical and epidemiological profile of patients with AERD, and the clinical response to aspirin therapy after desensitization (ATAD) and treatment with omalizumab. It was an observational study, with a retrospective and descriptive analysis of characteristics of patients selected from those seen at the Allergy and Immunology and Otorhinolaryngology outpatient clinics at HCFMRP-USP. Data were collected through analysis of medical records, attendance at medical appointments or telephone interviews. 75 patients were included, with a mean age of 50 years, and female predominance (69%). Elevated total IgE was found in 67.8% of patients, and eosinophilia in peripheral blood in 55%. Aeroallergen sensitization was observed in 76.5% of patients. The order of onset of clinical conditions in adulthood was nasal symptoms, asthma, nasal polyposis, and hypersensitivity reaction to NSAIDs. Nasal polyps were diagnosed on average on 2.1 occasions. According to the Asthma Control Test (ACT), 49% had well-controlled asthma and 51% partially or poorly controlled asthma. Asthma severity by the steps of the Global Initiative for Asthma (GINA) revealed mild asthma in 43%, and moderate and severe asthma in 57% of patients. Reactions to NSAIDs were characterized by respiratory symptoms in 71%, cutaneous symptoms in 5%, and mixed reactions or anaphylaxis in 24% of patients. A diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs was made by oral provocation test with aspirin in 14% of the patients, and by an unequivocal clinical history in the remaining patients. More severe ACT was associated with anaphylactic reactions ($p = 0.04$). 31.7% of patients reported a reaction after drinking alcohol. 40/75 patients underwent ATAD and of these, 47.5% suspended treatment for reasons that included gastrointestinal symptoms, poor adherence, urticaria, surgery, bleeding, anemia and dengue. In patients who maintained ATAD ($n = 21$) a significant improvement in asthma control was observed (mean ACT 22 and 24 before and after beginning of ATAD, $p = 0.02$); decrease in the number of sinus attacks per year (average number of attacks per year 4.3 and 1.4, before and after the start of ATAD, $p = 0.008$); and improvement of sino-nasal symptoms and quality of life, with mean values of the Sino-Nasal Outcome Test SNOT-22 of 61.7 and 23.1 before and after the start of ATAD ($p < 0.001$), respectively. 6/21 patients (29.5%) had recurrence of nasal polyps. Six patients were treated with omalizumab and had a drop in the number of nasal polyps recurrences from 2.5 to 0.5, before and after the start of treatment, respectively. We concluded that our patients with AERD had characteristics similar to those described in the literature, such as age, predominant sex, asthma severity, and a predominance of respiratory reactions to NSAIDs. On the other hand, the presence of allergic sensitization was more frequent than in other studies, and the triggering of symptoms by drinking alcohol was less reported by our patients than in previous studies. Patients showed a significant improvement in symptoms with ATAD, however the frequency of discontinuation of ATAD was high, mainly due to gastrointestinal symptoms associated with therapy with high doses of aspirin. Treatment with omalizumab can be promising and resulted in decreased polyps recurrence in our patients

Keywords: Sinusitis; Nasal Polyps; Asthma; Aspirin; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Frequência de valores de IgE total elevados (> 100 UI/mL) e baixos (≤ 100 UI/mL) em pacientes com DREA	26
Figura 2 - Frequência de eosinofilia e de contagem de eosinófilos normal em sangue periférico de pacientes com DREA	27
Figura 3 - Frequência de sensibilização alérgica nos pacientes com DREA	28
Figura 4 - Polissensibilização vs monossensibilização nos pacientes com DREA.....	28
Figura 5 - Perfil de sensibilização alérgica nos pacientes com DREA.....	29
Figura 6 - Níveis de IgE total em pacientes sem sensibilização alérgica e sensibilizados a um ou mais alérgenos.	29
Figura 7- Média de idade de início dos sintomas nos pacientes adultos com DREA.	30
Figura 8 - Avaliação do controle da asma pelo <i>Asthma Control Test</i> - ACT no início do quadro da asma dos pacientes	31
Figura 9 - Gravidade da asma, avaliada pela necessidade de tratamento de acordo com as etapas da <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA).	32
Figura 10 - Tipos de reações aos AINEs nos pacientes com DREA.....	33
Figura 11 - Razões para suspensão da terapia com aspirina após dessensibilização nos pacientes com DREA.....	34
Figura 12 - Doses da aspirina que induziram reação durante teste de provocação oral com aspirina.	35

Figura 13 - Comparação dos valores de pico de fluxo expiratório (PFE) nos pacientes com DREA em TAAD, pré e pós início do tratamento.	36
Figura 14 - Comparação dos valores do ACT nos pacientes com DREA em TAAD pré e após início do tratamento.	37
Figura 15 - Comparação do número de crises de sinusite/ano nos pacientes com DREA em TAAD pré e após início do tratamento.	38
Figura 16 - Comparação dos valores do SNOT-22 nos pacientes com DREA em TAAD, pré e após início do tratamento.	39
Figura 17 - Comparação dos valores do score de Lund-Mackay nos pacientes com DREA em TAAD, pré e após início do tratamento.	39
Figura 18 - Valores do ACT nos pacientes com DREA em tratamento com omalizumabe, pré e após início do tratamento.	40
Figura 19 - Número de crises de sinusite/ano nos pacientes com DREA em terapia com omalizumabe, pré e após início do tratamento.....	41

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Comparação de parâmetros clínicos e imunológicos entre pacientes em terapia com aspirina após dessensibilização e os que suspenderam a aspirina após dessensibilização.....	36
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

5-LO	5-lipo-oxigenase
AA	Ácido Araquidônico
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
CisLeu	Cisteinil leucotrieno
COX-1	Ciclo-oxigenase 1
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
DREA	Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina/Anti-inflamatórios Não Esteroidais (<i>Aspirin Exacerbated Respiratory Disease</i>)
EPE2	Receptor de Prostaglandina E2
IL	Interleucina
ILC-2	Célula linfoide inata do tipo 2
LTC4	Leucotrieno C4
PGD2	Prostaglandina D2
PGE2	Prostaglandina E2
TAAD	Terapia com aspirina após dessensibilização
Th1 e Th2	T <i>helper</i> 1 e T <i>helper</i> 2
TSLP	Linfopoeitina Estromal Tímica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	20
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	21
4	RESULTADOS	26
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÕES	48
7	REFERÊNCIAS	49
8	ANEXOS	56

1 INTRODUÇÃO

Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA), em inglês denominada *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease* (AERD), e inicialmente chamada de Tríade de Samter (STEVENSON et al, 2020), é uma doença inflamatória das vias aéreas superiores e inferiores, caracterizada por rinossinusite crônica com pólipos nasossinusais recorrentes, asma, e reações a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibidores da ciclo-oxigenase 1 (COX-1), em geral respiratórias (BUCCHEIT; LAIDLAW, 2016a). Atualmente há esforços para mudar a nomenclatura da doença para Doença Respiratória Exacerbada por AINEs, porém com isso se perde um dos fatores mais intrigantes da doença que é o fato da terapia com altas doses de aspirina ser efetiva para o tratamento, o que até o momento não foi demonstrado com nenhum outro AINE inibidor da COX-1 (WANGBERG; WHITE, 2020; WOESSNER, 2017).

Há casos relatados de reação a aspirina desde a sua liberação pela Bayer em 1899, porém a primeira descrição de DREA foi realizada em 1922 por Widal et al, na qual os autores relataram também o teste de provocação e a dessensibilização com a medicação (SZCZEKLICK et al, 2000b).

Manifestações Clínicas

DREA tipicamente se desenvolve entre a 3ª. e 4ª. décadas de vida. A história clínica geralmente é de um indivíduo com um resfriado que nunca cessa, com progressão para anosmia e rinossinusite crônica (LAIDLAW; LEVY, 2020; STEVENSON et al, 1984; WOESSNER, 2017). Em algum momento o paciente desenvolve asma, cuja gravidade pode se correlacionar com a gravidade da sinusite. Os pacientes em geral são previamente tolerantes aos AINEs inibidores da COX-1, e passam a apresentar sintomas respiratórios de vias aéreas superiores e/ou inferiores entre 30 minutos e 3 horas após a ingestão destes. Também há os pacientes que apresentam fenótipo com reação cutânea ou até anafilaxia (LEE et al, 2017). A doença progride mesmo na ausência da exposição aos AINEs (LAIDLAW; LEVY, 2020; WOESSNER, 2017).

Outra característica clínica dos pacientes DREA é que eles apresentam sintomas com a ingestão de bebida alcoólica. Um estudo demonstrou que nessa

população a percentagem de pacientes que apresentam essa reação foi de 83%, em outro estudo, 62,9% (CARDET et al, 2014; SCHRYVER et al, 2016). Os sintomas relatados são: congestão nasal, coriza, espirro, dispneia, sibilância, em geral semelhantes aos sintomas desencadeados pelo uso de AINEs.

Existem poucos estudos determinando a real prevalência de DREA, e não temos nenhum no Brasil. Uma metanálise encontrou prevalência de DREA de 7,1% em pacientes asmáticos, 14,8% em pacientes com asma grave, 9,6% em pacientes com pólipos nasais e 8,7% em pacientes com rinossinusite crônica (RAJAN et al, 2015).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença ainda não foi totalmente elucidada e envolve diversos mecanismos. DREA é uma doença eosinofílica e caracterizada por resposta inflamatória do tipo 2 com desregulação do metabolismo do ácido araquidônico (AA). As células-chave responsáveis pela patogenia são mastócitos, eosinófilos, basófilos, células T *helper*2 (Th2) e células linfoides inatas do tipo 2 (ILC-2) (WANGBERG; WHITE, 2020; WOESSNER, 2017).

A desregulação do metabolismo do AA inclui aumento na atividade da 5-lipoxigenase (5-LO), com aumento da síntese de leucotrieno-C4 (LTC4) e aumento da expressão dos receptores de Cisteinil leucotrieno (CysLeu), levando a altos níveis de leucotrienos e hiperresponsividade aos seus efeitos (COWBURN et al, 1998; STEINKE et al, 2003a; SAMPSON et al, 1997; SZCZEKLIK et al, 1996).

Mesmo na ausência da inibição da COX-1 o processo inflamatório continua. Há diminuição na produção de prostaglandina E2 (PGE2), que tem atividade anti-inflamatória, com diminuição dos receptores de prostaglandina E2 (EP2), os quais são críticos para inibir a ativação de mastócitos e eosinófilos (KURUVILLA; VANIJCHAROENKARN; LEVY, 2020; PEREZ-NOVO et al, 2005; SCHMID et al, 1999). Com a ingestão dos AINEs inibidores da COX-1, a produção de PGE2 cessa resultando na ativação de mastócitos e eosinófilos com uma dramática liberação dos produtos dessas células e de CysLeu, que contribuem de forma marcante para os sintomas característicos de broncoconstrição, rinite, conjuntivite, laringoespasma, e em alguns casos hipotensão, urticária e sintomas gastrointestinais graves (WOESSNER, 2017). Em pacientes com DREA há uma deficiência relativa de PGE2,

sendo a fonte primária de PGE2 a via COX-1 (LAIDLAW; LEVY, 2020e; STEINKE et al, 2009b; WANGBERG; WHITE, 2020; WOESSNER, 2017)

Prostaglandina D2 (PGD2) é o principal produto da via da COX dos mastócitos e eosinófilos. É um potente broncoconstritor e vasodilatador. Ela age em basófilos, eosinófilos, células TH2, ILC2, e pode levar a geração de IL-4 e IL-13 contribuindo para o processo inflamatório em pacientes com DREA (BUCHHEIT et al, 2016; TANIGUCHI, et al. 2020).

Além da marcante resposta TH2 há evidências de respostas TH1 em pacientes com DREA, dadas pelo aumento de IFN-gama nos pólipos nasais; a TH2 pelo infiltrado eosinofílico e aumento de IL-4 nas vias aéreas. IL-4 e IFN-gama aumentam a expressão de LTC4 sintetase em mastócitos e eosinófilos. (KURUVILLA; VANIJCHAROENKARN; LEVY, 2020; STEINKE et al, 2013c).

As plaquetas apresentam um papel importante na doença. Elas são encontradas aderidas em monócitos, eosinófilos e neutrófilos no sangue e nos tecidos nasossinusais, expressam LTC4 sintetase e aderem aos granulócitos, que passam a expressar 5-LO e produzir 70% do CysLeu (LAIDLAW et al, 2012a, WOESSNER, 2017). Elas secretam vários mediadores inflamatórios como histamina, serotonina, tromboxane-A2, fator ativador de plaquetas e podem ser responsáveis pelo acúmulo de eosinófilos nos sítios inflamatórios (LAIDLAW; BOYCE, 2015c). Há papel da imunidade inata com aumento dos níveis de IL-33 e Linfopoetina Timica Estromal (TSLP) nos pólipos (BUCHHEIT et al, 2016).

Diagnóstico

Para o diagnóstico de DREA o paciente pode ou não ter uma história clínica sugestiva de reação respiratória aos AINEs. Muitos pacientes não sabem relatar sobre suas reações devido à falta de percepção, por não terem feito uso de AINEs após o início da doença ou por terem sido advertidos a não fazê-lo. A hipersensibilidade a AINEs deve ser confirmada através de teste de provocação com aspirina que pode ser realizado por três vias: nasal, inalatória ou oral (BACHERT; NAN, 2020c, WILLIAMS, 2016), sendo a última a mais utilizada no Brasil devido à falta de disponibilidade das medicações que são utilizadas na via nasal e inalatória, e por ser o padrão-ouro com maior sensibilidade (BACHERT et al, 2021c; BOCHENEK; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, 2013). Há um estudo que mostra que 15% dos

pacientes que confirmaram ter reação aos AINEs após o teste de provocação com aspirina não sabiam sobre suas reações previamente (SZCZEKLIK et al, 2000).

O teste de provocação com aspirina é contraindicado nos casos em pacientes com asma mal controlada, infecção recente do trato respiratório (4 semanas), gravidez, doença cardiovascular, renal ou hepática graves (BACHERT; NAN, 2020c; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA et al, 2007). O diagnóstico definitivo de rinossinusite crônica com pólipos nasais é feito pela nasofibrosopia, com visualização dos pólipos nasais bilateralmente, e pela tomografia de seios da face, utilizada para avaliar a extensão da doença. O diagnóstico de asma deve seguir as recomendações da versão anualmente atualizada da Global Initiative for Asthma (GINA, 2020).

Tratamento

Após confirmado o diagnóstico de DREA o tratamento consiste primeiramente no controle dos sintomas das vias aéreas superiores e inferiores e em evitar uso de AINEs inibidores da COX-1. O uso de corticosteroide nasal é indicado para melhorar os sintomas nasais e levar a diminuição do tamanho dos pólipos. O uso de corticosteroide sistêmico faz-se necessário algumas vezes para melhorar as crises de rinossinusite e diminuição dos pólipos (JOSHUA et al, 2016; SELLA et al, 2020; BACHERT et al, 2021d). O tratamento da asma tem como base o uso do corticosteroide inalatório e demais medicações, seguindo as etapas da diretriz *Global Initiative for Asthma* GINA (GINA, 2020). Devido a polipose nasal ter caráter recorrente, os pacientes são submetidos a múltiplas cirurgias para a retirada dos pólipos (BACHERT et al, 2021d), porém a cirurgia em si não se mostrou efetiva para controle da DREA (BACHERT; NAN, 2020 c; MENDELSON et al, 2011; SWEIS et al, 2021).

Os antileucotrienos como o montelucaste são eficazes em melhorar a função pulmonar, diminuir uso de broncodilatador, reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida, devido ao mecanismo fisiopatológico da doença que apresenta aumento de CysLeu (NICOLÓ; HABERMAN; HAVEL, 2020; STEVENS, 2020).

Um tratamento proposto para os pacientes DREA é dessensibilização a aspirina seguida de início do tratamento com altas doses de aspirina. Essa forma de tratamento tem sido recentemente designada como ATAD (*Aspirin therapy after desensitization*) (LAIDLAW, 2020d), desta forma utilizaremos a abreviatura TAAD para

designar Terapia com Aspirina após dessensibilização, traduzindo para o português, nesta dissertação. A dessensibilização resulta em uma indução de tolerância temporária à droga, e para que esse estado de tolerância seja mantido, deve-se fazer o uso diário da aspirina em altas doses, caso contrário a dessensibilização será perdida. O uso diário de aspirina em pacientes DREA mostra os seguintes benefícios: melhora na qualidade de vida, melhora na percepção dos odores, melhora nos scores dos sintomas nasais e da asma, diminuição da taxa de crescimento dos pólipos e das cirurgias, diminuição da necessidade do uso de corticosteroides, menor frequência e gravidade das crises de sinusite (CHO et al, 2014; LARIVÉE et al, 2020; STEVENS,2020;SWEIS et al, 2021; WALDRAM; SIMON, et al, 2016; WALTERS et al, 2018). O uso crônico da aspirina pode melhorar os efeitos da IL-4 e reduzir seus níveis, e realizar *downregulation* dos receptores de CysLeu, porém os mecanismos deste tratamento ainda não estão completamente elucidados (CAHILL et al, 2020;KATIAL et al, 2010; LAIDLAW; LEVY, 2020e)

Considera-se a dessensibilização a aspirina nos seguintes casos: rinossinusite crônica e polipose que são refratários ao uso de corticosteroide tópico e outras terapias; necessidade do uso de aspirina para doença cardiovascular; necessidade do uso de AINEs para doenças inflamatórias crônicas como artrite reumatoide (LAIDLAW, 2020d; STEVENS,2020;SPIES et al, 2016).

Tanto a dessensibilização quanto o teste de provocação oral com aspirina devem ser realizados em ambiente hospitalar, com os pacientes monitorizados, com acesso venoso, acompanhados por equipe médica qualificada e experiente com esses procedimentos, com medicações disponíveis para o pronto tratamento das reações, caso elas ocorram (CHAABAN et al, 2019; NICOLÓ; HABERMAN; HAVEL, 2020). A gravidade de uma reação prévia não contraindica o procedimento e nem prediz se haverá reação grave durante o procedimento (STEVENS,2020). A polipectomia é recomendada em média 4 semanas antes do procedimento, já que o uso da aspirina não faz o pólipo regredir, e para não haver a necessidade de descontinuar o tratamento para realizar a cirurgia. (LAIDLAW; LEVY, 2020e)

Um dos protocolos utilizados para dessensibilização a aspirina consiste em dois dias, em que são administradas doses progressivas da mesma. É realizado em ambiente hospitalar. Inicia-se no 1º. dia com 20 mg de aspirina progredindo para 40mg, 60mg e 80 mg sendo as doses administradas a cada 2 horas. No segundo dia inicia-se com 80mg, 160mg, 325mg e 650mg, sendo o paciente mantido 2 horas em

observação após o término. Se o paciente apresentar algum tipo de reação, o tratamento deve ser realizado com uso de anti-histamínico, corticosteroide, beta-2-agonista e/ou adrenalina IM, conforme os sintomas. Após a resolução dos sintomas repete-se a dose a que o paciente apresentou a reação, até que ele não apresente mais reação àquela dose e possa progredir no protocolo. Antes de iniciar o procedimento, realiza-se o pré-tratamento com antileucotrieno e corticosteroide para diminuir o risco de reações graves. Após o término, o paciente deve manter o tratamento com 650mg 2 vezes por dia, e a cada 3 meses a dose da Aspirina é diminuída, conforme a evolução clínica, sendo a dose mínima necessária para manter o estado de dessensibilização de 300mg por dia. Se o paciente ficar mais de 5 dias sem uso de aspirina, perde a dessensibilização (LAIDLAW, 2015b). Paciente que tolera 325mg de aspirina é capaz de tolerar outros AINES inibidores da COX1 (SPIES et al, 2016; WALDRAM et al, 2016a).

Pacientes que toleram 81mg de aspirina, como os que fazem uso para doença cardiovascular, podem não tolerar doses maiores da medicação, por razões que incluem: paciente iniciou uso de Aspirina antes de iniciar o curso da DREA; paciente estava em uso de montelucaste quando iniciou o uso de aspirina, promovendo uma dessensibilização silenciosa; paciente pode ter apresentado uma reação na sua primeira dose de aspirina, não relacionou aos sintomas, e tornou-se dessensibilizado a essa dose através do uso diário (CAHILL, 2015a).

Tem sido descrito um grupo de pacientes em que a dessensibilização a aspirina é um desafio devido à gravidade das reações apresentadas ou devido aos sintomas permanecerem com o uso contínuo de aspirina. Esses pacientes possuem níveis elevados de PGD₂ e apresentam-se com sintomas gastrointestinais e cutâneos (CAHILL et al, 2020; CAHILL et al, 2015a).

Outro tratamento proposto para pacientes com DREA inclui o uso de imunobiológicos como: omalizumabe (anti-IgE), dupilumabe (anti-receptor de IL-4, que inibe a sinalização por IL-4 e IL-13), mepolizumabe (anti-IL5) e benralizumabe (anti-receptor de IL-5). Estudos clínicos mostraram a eficácia dessas medicações em pacientes com asma grave. Mais recentemente, tem sido investigada a eficácia desses imunobiológicos em pacientes com polipose nasal recorrente, mostrando melhora da anosmia e hiposmia além da diminuição de aparecimento e tamanho dos pólipos em estudos fase 3 para dupilumabe (licenciado para esta indicação pelo FDA nos Estados Unidos, e ANVISA no Brasil) e omalizumabe (LAIDLAW, 2020d). Estudos

de fase 3 com mepolizumabe e benralizumabe ainda estão em andamento (BACHERT, 2021d). O tratamento com imunobiológicos se mostra promissor, com bom perfil de segurança, porém ainda há pouco tempo de experiência com uso dos mesmos além de elevados custos. (BACHERT et al, 2019a; BACHERT et al, 2021e; FRANZESE et al, 2020; GAVAERT et al, 2020b; LAIDLAW, 2020d; LAIDLAW, 2020f)

O uso da imunoterapia alérgeno-específica não é recomendado de rotina, já que pacientes DREA não costumam apresentar sensibilização a alérgenos, mas isso vem mudando na literatura atual. Embora pacientes com DREA que tem rinite alérgica possam se beneficiar com a imunoterapia, essa terapia de forma isolada pode não trazer melhora dos sintomas devido a inflamação eosinofílica grave na mucosa dos seios da face e polipose (BUCCHEIT, 2016).

JUSTIFICATIVA

A DREA é uma doença que tem impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes, e é desconhecida por muitos médicos, até mesmo por médicos especialistas. O tratamento de pacientes com DREA é complexo e envolve abordagem clínica e muitas vezes cirúrgica. A cirurgia deve ser considerada como a etapa inicial para a qual deve-se seguir tratamento clínico que possa aliviar os sintomas e prevenir recorrências. Conhecer o perfil epidemiológico e as características clínicas de pacientes com DREA em nosso meio, e a eficácia de tratamentos específicos para esta doença, é de fundamental importância para se ampliar e divulgar conhecimento que pode ajudar no manejo clínico destes pacientes, que muitas vezes constituem um desafio na prática clínica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico, e os principais tratamentos propostos, incluindo a terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD), e o uso de omalizumabe, em pacientes com Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina e Anti-inflamatórios Não-esteroidais (DREA) que recebem cuidados nos ambulatórios de Alergia e Imunologia e de Otorrinolaringologia do HCFMRP-USP.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a). Estabelecer o perfil epidemiológico dos pacientes selecionados com DREA
- b) Avaliar as características clínicas de pacientes com DREA, incluindo: perfil de sensibilização alérgica através de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, valores de IgE total e eosinófilos em sangue periférico; progressão dos sintomas de asma, rinosinusite, polipose e hipersensibilidade aos Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs); tipo de reação aos AINEs; e reações com a ingestão de álcool.
- c). Avaliar a gravidade e impacto clínico da doença em pacientes DREA, pelo *Asthma Control Test* (ACT), tratamento de acordo com as etapas da *Global Initiative for Asthma* (GINA), *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22), e score de Lund-Mackay
- d). Avaliar a eficácia da TAAD e/ou uso de omalizumabe através do número de exacerbações de sinusite, SNOT-22, score de Lund-Mackay, número de polipectomias, ACT, e tratamento de acordo com as etapas da GINA, antes e após o início do tratamento
- e) Avaliar a segurança e caracterizar possíveis eventos adversos da terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD)

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Foram selecionados todos os pacientes adultos (acima de 18 anos) com diagnóstico de DREA, sem distinção de gênero, etnia ou grupo social, atendidos nos Ambulatórios de Alergia e Imunologia e de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Os dados foram coletados através de análise de prontuário, atendimento em consultas médicas ou entrevista telefônica, no período de fevereiro de 2018 a março de 2019.

Critérios de inclusão e exclusão

Foi considerado como critério de inclusão no presente estudo o diagnóstico de DREA, dado pela presença de rinossinusite crônica com pólipos nasais, asma e história característica ou teste de provocação oral positivo que comprovavam a reação de hipersensibilidade a aspirina/AINEs.

Foram considerados como critérios de exclusão: pacientes com menos de 18 anos no momento da avaliação; pacientes que não tinham dados disponíveis; impossibilidade de fazer contato com o paciente; pacientes sem história de reação aos AINES ou com teste de provocação oral com aspirina negativo.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Foi um estudo analítico observacional, com análise retrospectiva e descritiva. A amostra foi coletada por conveniência.

3.3 PERFIL IMUNOLÓGICO

Dosagem de IgE total

A dosagem de IgE total foi realizada por método fluoroenzimático (immunoCAP, Thermo Fisher, Brasil) no laboratório de Imunologia Clínica do HCFMRP-USP, conforme as instruções do fabricante. Valor de IgE total foi considerado elevado quando acima de 100 UI/ml.

Eosinófilos em sangue periférico

A contagem de eosinófilos no sangue periférico foi obtida através dos resultados de hemograma realizado no laboratório central do HCFMRP-USP, solicitado como rotina para todos os pacientes do estudo, sendo os resultados fornecidos em número de eosinófilos/mm³. Valor de eosinófilos no sangue periférico foi considerado elevado quando acima de 500 eos/mm³.

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick test* ou teste de puntura) foram realizados para avaliar sensibilização IgE com extratos comerciais de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*), gato, cachorro, baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*, pólen de gramíneas, misturas de fungos e alimentos (em casos selecionados) (Greer Laboratories, Lenoir, USA). Os testes cutâneos foram realizados no antebraço utilizando lanceta estéril (Flexor Industrial e Comercial Ltda). Foram considerados positivos os testes nos quais houve formação de pápula com diâmetro médio ≥ 3 milímetros (mm), acompanhada de eritema, após 15 minutos da aplicação do antígeno. Em todos os testes, foram incluídos controles negativo com solução salina 0,9% e positivo com histamina dihidroclorídrica 10 mg/mL (Greer Laboratories, Lenoir, USA). Foi avaliada a presença de sensibilização a mais de um aeroalérgeno.

3.4 PARÂMETROS CLÍNICOS

Idade do início das condições clínicas: rinossinusite, asma, reação aos AINES e polipose nasal.

Foi avaliada a idade de início de cada uma das condições clínicas: rinossinusite, asma, reação aos AINES e polipose nasal. Para algumas análises, as faixas etárias foram categorizada em infância (0-12 anos), adolescência (13-20 anos), adulto (21-59 anos), e idoso (acima de 60 anos).

Doença nasossinusal (rinossinusite e polipose)

Foram avaliados o número de total de pólipos, a realização prévia de polipectomia, e presença de polipose nasal recidivada no momento da inclusão no estudo. O questionário SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test*) foi aplicado no momento do diagnóstico de DREA. O SNOT-22 é um questionário baseado em sintomas, que avalia o impacto da doença nasossinusal na qualidade de vida do paciente (ANEXO A). A pontuação final é a somatória dos valores de cada questão. São 22 questões que variam de 0 a 5, e quanto mais alto o valor, mais grave é a doença. O score de Lund-Mackay foi avaliado no momento do diagnóstico de DREA. É um score que se baseia em achados de tomografia computadorizada de seios da face. Cada grupo de seios da face é designado com uma classificação numérica: 0- sem anormalidades, 1- opacificação parcial, 2- opacificação total. O resultado pode variar de 0 a 24.

Asma

Para a avaliação da asma, foi realizada espirometria com obtenção dos valores de Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF1), e obtidas medidas do pico de fluxo (PFE). O questionário ACT (*Asthma Control Test*) foi aplicado no momento do diagnóstico de DREA. O ACT compõe-se de cinco perguntas que avaliam o controle da asma nas últimas 4 semanas. Valores de 20-25 correspondem a asma bem controlada; valores de 16-19, asma moderadamente controlada; e abaixo de 15, asma mal controlada. No momento do diagnóstico de DREA, foi definida a etapa de tratamento do GINA para cada paciente. As 5 etapas do GINA são utilizadas para definir a gravidade da asma, com etapas 1 e 2 correspondentes a asma leve; etapa 3, asma moderada; e etapas 4 e 5, asma grave.

Caracterização das reações a AINEs

Os tipos de reação a AINEs foram caracterizados de acordo com a história clínica ou conforme as reações apresentadas no teste de provocação oral com aspirina, e divididas em:

- a) Reações respiratórias e naso-oculares: eritema conjuntival, lacrimejamento, rinorreia, congestão nasal, espirro e prurido; queda do VEF1 de 15% ou mais, dispneia, tosse.
- b) Reações cutâneas - urticária, *rash*
- c) Anafilaxia – envolvimento de dois ou mais sistemas (respiratório, cutâneo, gastrointestinal ou cardiovascular)

Os pacientes foram também investigados sobre quais os AINEs tolerados; sobre sintomas associados à ingestão de bebida alcoólica; e sobre presença de comorbidades associadas com a DREA.

3.5 EFICÁCIA DO TRATAMENTO

Eficácia da terapia com aspirina após dessensibilização e efeitos adversos

A resposta à terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD) foi avaliada por parâmetros clínicos, funcionais e de imagem. Para asma, valores de PFE, ACT e etapa GINA foram comparados pré e pós tratamento. Para rinossinusite e polipose nasal, foram avaliados o número de crises de sinusite, número de recidivas de pólipos, score SNOT e score de Lund-Mackay pré e pós tratamento. Reações durante a dessensibilização com aspirina foram avaliadas. O número de pacientes que suspenderam a terapia com aspirina, e as razões para suspensão da mesma foram também investigados.

Eficácia do tratamento com Omalizumabe.

Parâmetros relacionados a asma, como PFE e ACT foram comparados pré e pós tratamento. O efeito da terapia com omalizumabe em reação ao número de crises de sinusite e recidivas de pólipos foi também avaliado.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram avaliados por meio de estatística descritiva, apresentando os dados por meio de tabelas de frequências, medidas descritivas e gráficos.

Para verificar a associação entre as variáveis qualitativas, os dados foram submetidos ao Teste Exato de Fisher (Fisher, 1935). Foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (Pagano&Gauvreau, 2004) como medida de correlação não-paramétrica. Foi utilizado teste t-Student para dados quantitativos pareados.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com a utilização do software estatístico SAS. Valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HCFMRP-USP (no. protocolo 97498718.1.0000.5440). Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por tratar-se de um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregou apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informações institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem utilização de material biológico; os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; os resultados decorrentes do estudo foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e se trata de um estudo não intervencionista e sem alterações/ influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

4 RESULTADOS

Características demográficas e resposta imune do tipo 2 nos pacientes com DREA

Foram incluídos no estudo 75 pacientes, sendo 52 (69,3%) do sexo feminino, com idades entre 27 e 73 anos (mediana de 50 anos de idade).

Medida de IgE total foi realizada em 59 pacientes, com média geométrica de 209,2 UI/mL (faixa 20 – 8.140 UI/mL). Valores elevados de IgE total foram observados em 40 pacientes (67,8%) (Figura 1). Valores de eosinófilos em sangue periférico tiveram média de 602,4/mm³ (faixa 100 – 2.300/mm³). Valores acima de 500 eos/mm³ foram encontrados em 41 pacientes (55,4%) (Figura 2).

Figura 1- Frequência de valores de IgE total elevados (> 100 UI/mL) e baixos (≤ 100 UI/mL) em pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA). Valores de IgE total obtidos em 59 pacientes.

Figura 2. Frequência de eosinofilia (número absoluto de eosinófilos $\geq 500/\text{mm}^3$) e de contagem de eosinófilos normal ($< 500/\text{mm}^3$) em sangue periférico de pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA). Contagem de eosinófilos em sangue periférico foi realizada em todos os 75 pacientes participantes do estudo.

Avaliando o perfil de sensibilização IgE, 49/64 pacientes (76,5%) tiveram testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos (Figura 3), sendo 25 (51%) sensibilizados a mais de um alérgeno (Figura 4). Dentre os aeroalérgenos, a frequência mais elevada de positividade em testes cutâneos foi observada para ácaros, 36 pacientes (73,4%); seguidos de fungos, 24 pacientes (48,9%); baratas, 15 pacientes (30,6%); epitélio de cão e/ou gato, 9 pacientes (18,3%); e pólen de gramíneas, 2 (4,08%). Apenas 1 paciente apresentou teste cutâneo positivo para alimento (2%) (Figura 5).

Figura 3. Frequência de sensibilização alérgica nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA). Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados em 64 pacientes.

Figura 4. Polissensibilização versus monossensibilização nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA). Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados em 64 pacientes.

Figura 5. Perfil de sensibilização alérgica nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA). Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados em 64 pacientes.

Não houve correlação significativa entre os níveis de IgE total e o número de alérgenos aos quais o paciente se encontrava sensibilizado (coeficiente de Spearman 0,14151, $p = 0,32$). (Figura 6)

Figura 6. Níveis de IgE total em pacientes sem sensibilização alérgica e sensibilizados a um ou mais alérgenos. Não houve correlação significativa entre estes parâmetros.

Em resumo, resposta imune do tipo 2 esteve presente na maior parte dos pacientes com DREA no presente estudo, caracterizada por níveis elevados de IgE total sérica, contagem elevada de eosinófilos em sangue periférico e alta frequência de sensibilização IgE particularmente a alérgenos de ácaros.

Características clínicas

Sintomas nasais nos pacientes com DREA no presente estudo iniciaram na infância em 14 pacientes; asma em 15 pacientes; polipose nasal em 1 paciente; e reação aos AINEs em 6 pacientes. Dentre os que iniciaram com sintomas na fase adulta e adolescência (> 12 anos), a média de idade foi a seguinte para cada uma das condições clínicas: sintomas nasais 35,6 anos; asma 37,5 anos; polipose nasal 38,6 anos; e reação aos AINES 38,7 anos (Figura 7).

Figura 7- Média de idade de início dos sintomas nos pacientes adultos com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA).

A média do aparecimento de pólipos nasais foi 2,1 vezes (faixa 1-6).

O valor médio de ACT encontrado foi de 17,9 em 61/75 pacientes. Trinta pacientes (49,1%) tinham asma controlada; 9 pacientes (14,7%) tinham asma parcialmente controlada; e 22 pacientes (36%) tinham asma não controlada (Figura 8)

Figura 8. Avaliação do controle da asma pelo *Asthma Control Test* (ACT). Asma controlada é definida por valores de ACT entre 20-25; asma parcialmente controlada, entre 15-19; e asma não controlada abaixo de 15. ACT foi obtido em 61 pacientes.

Seis pacientes (10%) necessitavam de tratamento para asma na etapa 1 do GINA; 20 pacientes (33,3%) na etapa 2; 22 pacientes (36,6%) na etapa 3; 10 pacientes (16,6%) na etapa 4; e 2 pacientes (3,3%) na etapa 5 do GINA. Dessa forma, 26 pacientes (43,3%) foram classificados pelo GINA como apresentando asma leve; 22 pacientes (36,6%) como asma moderada; e 12 pacientes (20%) como asma grave. (Figura 9).

Figura 9. Gravidade da asma, avaliada pela necessidade de tratamento de acordo com as etapas da *Global Initiative for Asthma* (GINA). Necessidade de tratamento nas etapas 1 e 2 da GINA indicam asma leve; etapa 3, asma moderada; e etapas 4 e 5, asma grave. Avaliação da gravidade da asma pelos critérios da GINA foi realizada em 60 pacientes.

Não houve correlação significativa entre os valores de ACT (controle da asma), e de classificação de gravidade da asma pelos critérios da GINA, com o número de eosinófilos elevados no sangue periférico ($p=0,15$ e $p=0,51$, respectivamente).

Para o diagnóstico de reação a aspirina/AINEs, 11 pacientes (14,6%) realizaram o teste de provocação oral com aspirina, e 64 pacientes (85,3%) tiveram o diagnóstico por história clínica característica. O tipo de reação aos AINES em ambos os grupos teve as seguintes características: 53 pacientes (70,6%) apresentaram reação respiratória; 4 pacientes (5,3%), reação cutânea; e 18 pacientes (24%), anafilaxia, ou seja, tiveram dois ou mais sistemas envolvidos (respiratório, gastrointestinal, cutâneo ou cardiovascular). (Figura 10).

Figura 10. Tipos de reações aos AINEs nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA).

Foi observada correlação significativa entre valores de ACT e reações graves a AINEs, de forma que pacientes com ACT mais elevado tiveram mais anafilaxia ($p = 0,04$). Não houve correlação significativa da gravidade da asma por critérios da GINA com a presença de reações graves a AINEs ($p = 0,34$).

Entre os pacientes não dessensibilizados com aspirina, paracetamol foi tolerado por 32 pacientes, seguido de nimesulida por 5 pacientes, dipirona por 4 pacientes, inibidores da COX2 por 4 pacientes, ibuprofeno por 2 pacientes, e meloxicam por 3 pacientes, sendo que alguns pacientes referiram tolerância a mais de um AINEs. Apenas 4 pacientes referiram não tolerarem nenhum AINE.

Dentre os 11 pacientes que realizaram teste de provocação oral com aspirina, 3 apresentaram anafilaxia e 8 apresentaram sintomas respiratórios. As doses em que os pacientes apresentaram reação foram 100mg (1 paciente), 150mg (4 pacientes), 200mg (5 pacientes) e 500mg (1 paciente).

História de reação respiratória com ingestão de bebida alcoólica foi avaliada em 60 pacientes. Destes, 41 haviam ingerido álcool após o início da doença e 13 pacientes (31,7%) relataram reações com ingestão de álcool, enquanto que 28 pacientes (68,2%) negaram este tipo de reação.

Trinta e seis pacientes (48%) apresentavam comorbidades: 14 tinham 1, 10 tinham 2, 10 tinham 3, 1 tinha 5 e 1 tinha 6. As comorbidades referidas foram: arritmia cardíaca, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral prévio, dislipidemia, obesidade, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, urticária crônica, doença arterial coronariana, depressão, enxaqueca, doença do refluxo gastroesofágico, gota, osteoporose, hipotireoidismo, glaucoma, fibromialgia, síndrome da apneia obstrutiva do sono, e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

Eficácia da terapia com aspirina após dessensibilização

Quarenta pacientes com DREA do presente estudo foram submetidos a terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD). Destes, 19 pacientes (47,5%) suspenderam a terapia com uso contínuo de doses elevadas de aspirina. As razões citadas para a suspensão foram: sintomas gastrointestinais em 7 (36,8%), má aderência ao tratamento em 3 (15,7%), urticária em 3 (15,7%), suspensão para realizar cirurgia em 2 (10,5%), sangramento em 2 (10,5%), anemia em 1 (5,2%) e dengue em 1 (5,2%). (Figura 11)

Figura 11. Razões para suspensão da terapia com aspirina após dessensibilização nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) (n = 19 pacientes).

Durante o procedimento de dessensibilização com aspirina, 17 pacientes (42,5%) tiveram reação. Dentre estes, 11 pacientes (64,7%) apresentaram reação respiratória; 1 paciente (5,8%) reação cutânea; e 5 pacientes (29,4%) anafilaxia. As doses de aspirina que causaram reação foram: 20 mg em 3 pacientes (17,6%); 40 mg em 5 pacientes (29,4%); 60 mg em 4 pacientes (23,5%); 80 mg em 4 pacientes (23,5%); e 160 mg em 1 paciente (5,8%). (Figura 12).

Figura 12. Doses de aspirina que induziram reação durante teste de provocação oral com aspirina (n = 17 pacientes).

Não foi encontrada correlação significativa entre parâmetros clínicos e imunológicos de maior gravidade da doença e suspensão ou não da TAAD: número de eosinófilos em sangue periférico ($p = 0,51$); número de pólipos ($p = 0,09$.); controle da asma avaliada por score de ACT ($p = 0,10$); gravidade da asma avaliada por etapa GINA de tratamento ($p = 0,45$); e presença de reações graves a aspirina ($p = 0,15$). (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação de parâmetros clínicos e imunológicos entre pacientes em terapia com aspirina após dessensibilização e os que suspenderam a aspirina após dessensibilização.

Características clínicas e imunológicas	Pacientes em terapia com aspirina após dessensibilização (n = 21)	Pacientes que suspenderam terapia com aspirina após dessensibilização (n=19)
Eosinófilos em sangue periférico/mm ³ , mediana (faixa)	750 (200-2.300)	600 (100-1.400)
Número de episódios de polipose nasossinusal (faixa)	2,1 (1-4)	2,6 (1-6)
Controle parcial/ausente da asma ACT <20 n (%)	8/17 (47%)	6/15 (40%)
Asma grave, em tratamento nas etapas 4 e 5 da GINA n (%)	5/16 (31,2%)	2/15 (13,3%)
Tipo de reação a AINEs, anafilaxia n (%)	2/21 (9,5%)	5/19 (26,3%)

Entre os pacientes em TAAD, os valores médios de pico de fluxo expiratório (PFE) foram 408,6 L/min (faixa 220-680 L/min) e 419,5 L/min (faixa 260- 620 L/min), pré e após o início do tratamento, respectivamente (diferença de -10,91, p = 0,69) (Figura 13).

Figura 13. Comparação dos valores de pico de fluxo expiratório (PFE) nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com aspirina após dessensibilização, pré e pós início do tratamento (n = 21). Mediana, primeiro e terceiro quartis e limites inferior e superior estão representados no gráfico de box-plot.

Valor médio de ACT antes do início da terapia com aspirina após dessensibilização foi de 22 (faixa 15-25), sendo que 86% dos pacientes apresentava asma controlada; 9% asma parcialmente controlada; e 4,5% asma não controlada. Após o início da TAAD, o valor médio do ACT foi de 24 (faixa 20-25), e todos os pacientes apresentaram asma controlada. Esta diferença foi significativa (diferença de -1,591, com $p = 0,02$) (Figura 14).

Figura 14. Comparação dos valores do *Asthma Control Test* (ACT) nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com aspirina após dessensibilização, pré e após início do tratamento ($n = 21$). Mediana, primeiro e terceiro quartis e limites inferior e superior estão representados no gráfico de box-plot. Valores de ACT foram significativamente mais elevados após o início da terapia com aspirina após dessensibilização.

Antes do início da TAAD, 13,6% dos pacientes apresentavam asma leve; 18,1% asma moderada; 63,6% asma grave, de acordo com os critérios da GINA; e 4,5% não faziam tratamento de longo prazo para asma. Após o início da TAAD, 9% dos pacientes apresentaram asma leve; 31,8% asma moderada e 59% asma grave, de acordo com os critérios da GINA. Não houve diferença significativa entre a percentagem de pacientes com asma leve, moderada e grave, de acordo com os critérios da GINA, pré e após o início da TAAD (teste de McNemar, $p = 0,88$).

Houve diminuição significativa do número de crises de sinusite por ano, sendo os valores médios de 4,3 crises/ano (faixa 2-12 crises/ano) e 1,4 crises/ano

(faixa 0-6 crises/anos), pré e após o início da TAAD (diferença 2.8182, $p= 0,008$). (Figura 15).

Figura 15. Comparação do número de crises de sinusite/ano nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com aspirina após dessensibilização, pré e após início do tratamento ($n = 21$). Mediana, primeiro e terceiro quartis e limites inferior e superior estão representados no gráfico de box-plot. Número de crises de sinusite foi significativamente menor após o início da terapia com aspirina após dessensibilização.

Após o início da TAAD, apenas 6/21 pacientes em tratamento (29,5%) apresentaram recidiva dos pólipos nasais.

SNOT-22 foi avaliado em 14 pacientes. Houve uma diminuição significativa dos valores médios do SNOT-22, de 61,7 pré-tratamento para 23,1 após o início da TAAD (diferença de 38,5; $p < 0,001$, teste T de Student) (Figura 16).

Figura 16. Comparação dos valores do *Sino-nasal outcome test* (SNOT-22) nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com aspirina após dessensibilização, pré e após início do tratamento (n = 14). Mediana, primeiro e terceiro quartis e limites inferior e superior estão representados no gráfico de box-plot. Valores do SNOT-22 foram significativamente menores após o início da terapia com aspirina após dessensibilização.

O score de Lund-Mackay foi obtido para 8 pacientes. Não houve diferença entre o valor médio pré tratamento de 18,2 e o valor médio após início da TAAD de 12,5 (diferença de 5,75, $p = 0,06$). (Figura 17)

Figura 17. Comparação dos valores do score de Lund-Mackay nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com aspirina após dessensibilização, pré e após início do tratamento (n=8). Mediana, primeiro e terceiro quartis e limites inferior e superior estão representados no gráfico de box-plot.

Eficácia da terapia com omalizumabe (anti-IgE)

Seis pacientes fizeram uso de omalizumabe, com dose média da medicação de 450 mg/mês (faixa 150-750 mg/mês). A dose de omalizumabe para cada paciente foi determinada de acordo com os níveis de IgE total e peso do paciente, como recomendado em bula. Destes pacientes, dois também realizaram TAAD, sendo que um deles suspendeu a TAAD devido a efeitos colaterais.

Score do ACT pré uso do omalizumabe apresentou média de 16.8 (faixa 5- 23), sendo que 33.3% pacientes apresentavam asma controlada; 50% asma parcialmente controlada; e 16.6% asma não controlada. Após início do tratamento com omalizumabe, a média do score do ACT foi de 19.8 (faixa 9 - 25), sendo que 83.3% apresentavam asma controlada, e 16.6% apresentavam asma não controlada. Esta diferença não foi significativa (diferença de 3, $p = 0.40$) (Figura 18).

Figura 18. Valores do *Asthma Control Test* (ACT) nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em tratamento com omalizumabe, pré e após início do tratamento (n = 6).

O número de crises de sinusite por ano pré tratamento com omalizumabe teve média de 2,5 crises/ano (faixa 1-4 crises/ano), e 0,5 crises/ano (faixa 0-1 crises/ano) após o início do tratamento com omalizumabe (Figura 19).

Figura 19. Número de crises de sinusite/ano nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina e anti-inflamatórios não-esteroidais (DREA) em terapia com omalizumabe, pré e após início do tratamento (n = 6).

Dos 6 pacientes em uso de omalizumabe, apenas 2 tiveram recidiva dos pólipos.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos um grupo de 75 pacientes com Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina e Anti-inflamatórios Não-esteroidais (DREA), que recebiam tratamento em Serviços de referência para o tratamento desta doença. O objetivo foi avaliar parâmetros clínicos, epidemiológicos e imunológicos em pacientes com DREA em nosso meio, para uma maior compreensão desta doença, que causa um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes. Os desafios no cuidado a esses pacientes incluem o tratamento das asma, da rinossinusite, da polipose nasal e das reações a Anti-inflamatórios Não-esteroidais (AINEs), que podem ser graves, incluindo anafilaxia. Estes desafios são melhor superados quando há parceria entre especialistas em Alergia e Imunologia, e Otorrinolaringologia, como foi a situação do presente estudo.

Nossos resultados mostraram que muitas das características clínicas de pacientes com DREA foram semelhantes às descritas em estudos realizados em outras partes do mundo. A mediana de idade dos pacientes no presente estudo foi de 50 anos (faixa 27-73), e a média de idade de início dos sintomas dos que começaram com sintomas na adolescência e fase adulta foi 37,6 anos. Na literatura, é relatado início dos sintomas entre terceira e quarta década de vida (WHITE; STEVENSON, 2012b) e a média de início de sintomas de um estudo Europeu foi de 35 anos (SZCZEKLIK et al, 2000b) e de um estudo Japonês 36 anos (TANIGUCHI et al, 2019). Entretanto é importante destacar que os sintomas podem iniciar na infância, e em nossos pacientes, pólipos nasais e reações a AINEs abaixo de 12 anos foram relatados por 1 e 6 pacientes, respectivamente. O sexo feminino foi o predominante no presente estudo, com 69,3% dos pacientes. Outro estudo brasileiro também relatou predominância do sexo feminino (78,1%) (AGONDI et al, 2020). Na literatura internacional temos uma predominância do sexo feminino com proporção 3:2 (BERGES-GIMENO et al, 2002a).

Um conceito estabelecido de longa data é que pacientes DREA tem baixa sensibilização a aeroalérgenos, mas isso vem se tornando menos aparente em estudos recentes. Em concordância com o presente estudo, onde encontramos 76,5% de pacientes sensibilizados, estudos revelaram sensibilização alérgica em 73,1% (WALDRAM et al, 2017b) e 83% dos pacientes (STEVENS et al 2017). De uma forma geral, a frequência de sensibilização alérgica tem sido relatada em 33 a 64% dos

pacientes com DREA (AGONDI et al 2020; ANDRADE et al, 2018; BERGES-GIMENO et al, 2002a; BOCHENEK et al 2014b; COOK; STEVENSON, 2016; SZCZEKLIK et al 2000b). Tivemos 73,4% dos pacientes sensibilizados para ácaro, 48,9% para fungos, 30,6% para barata e 18,3% para epitélio de animais; um estudo brasileiro mostrou frequência de 90,6% para ácaro, 18,8% para fungos, 12,5% para baratas e 25% para epitélio de animais (ANDRADE et al, 2018). Embora o papel da IgE na DREA não esteja completamente esclarecido, estudo recente de fase 3 com terapia anti-IgE com omalizumabe em pacientes com pólipos nasais mostrou eficácia em melhorar os scores de pólipos e congestão nasal, sintomas naso-sinusais e qualidade de vida, mesmo sem os pacientes terem sido estratificados por resposta IgE específica a aeroalérgenos (GAVAERT et al JACI 2020).

O diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs é feito na maior parte dos casos pela presença de história clínica inequívoca após o uso desses fármacos. Em geral as reações são respiratórias, ocorrem entre 30 minutos a 3 horas do uso do fármaco, e é comum a presença de reações a múltiplos AINEs inibidores da COX1 (BACHERT; NAN, 2020c). Entretanto, em casos em que a história clínica não é clara, está indicado o teste de provocação oral (TPO) com aspirina. No presente estudo, nós realizamos TPO em 14,6% dos nossos pacientes para o diagnóstico da DREA. Há um estudo que mostra que a prevalência encontrada de DREA em pacientes asmáticos foi semelhante, entre 9 e 9,9%, quando foi utilizado TPO ou história clínica (MORALES et al, 2015), mostrando a validade em fazer o diagnóstico pelos dois métodos. Outro estudo brasileiro mostra que 21,9% dos pacientes tiveram o diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs realizado por teste de provocação oral (AGONDI et al, 2020).

O tipo de reação aos AINES apresentado por nossos pacientes foi também semelhante ao relatado na literatura, com predomínio das reações respiratórias. No presente estudo, 70,6% dos pacientes apresentaram reação respiratória, enquanto que 5,3% tiveram reação cutânea isolada e 24% apresentaram anafilaxia, com dois ou mais sistemas envolvidos (respiratório, gastrointestinal, cutâneo ou cardiovascular). O estudo de Lee e cols. mostra 20,5% dos pacientes apresentando reação mista (LEE et al, 2017). Um estudo realizado na Turquia mostrou que 76% dos pacientes tiveram sintomas respiratórios, 15% reação cutânea e 9% anafilaxia (BAVBEK et al, 2012). Outro estudo brasileiro mostrou 36% dos pacientes com manifestação cutânea de urticária (AGONDI et al, 2020).

Em nosso estudo, 31,7% dos pacientes apresentaram reação respiratória com ingestão de álcool, um número bem menor do que encontrado na literatura, como 60,5% (WALTERS et al, 2018), 83% (CARDET et al, 2014) e 62,9% (SCHRYVER et al, 2016).

Na DREA, a ordem de aparecimento dos sintomas é variável. No presente estudo, nossos pacientes apresentaram inicialmente rinite, e em seguida, asma, polipose e reação aos AINEs, o que foi diferente do relatado por Waldram J. e cols., que observaram o surgimento de polipose antes de reação aos AINEs (WALDRAM, et al, 2017b).

Em pacientes com DREA, a asma é em geral grave e de difícil controle. No presente estudo, 50,8% dos pacientes apresentavam asma parcialmente controlada ou mal controlada, e 56,6% apresentavam asma moderada ou grave, de acordo com critérios estabelecidos pela GINA. Um estudo brasileiro mostrou que 71,4% dos pacientes com DREA apresentavam asma grave, em tratamento nas etapas 4 e 5 da GINA (ANDRADE, et al, 2018), e em outro estudo, 68,5% dos pacientes tinham asma grave (AGONDI et al, 2020). Nosso ACT médio foi 17,9 e um estudo internacional mostrou valor de 21,8 (WALDRAM, et al, 2017b).

Revisão sistemática recente da literatura concluiu que 95,8% dos estudos avaliados (23 dos 24 estudos) indicam a terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD) (LARIVÉE et al, 2020). Esta forma de tratamento tem sido utilizada com sucesso há vários anos com eficácia documentada em diminuir os sintomas e a recorrência de pólipos, e promover melhora da asma (LAIDLAW, 2020d). Entretanto, efeitos adversos secundários à utilização de altas doses de aspirina na TAAD podem ser limitantes. No presente estudo, 47,5% dos pacientes que realizaram TAAD suspenderam o uso contínuo da aspirina por razões que incluíram sintomas gastrointestinais, má aderência, urticária, cirurgia, sangramento, anemia e dengue. Em estudo prévio, os autores relataram que 16,6% descontinuaram a TAAD e as causas citadas foram piora da asma, sintomas gastrointestinais, cirurgia e nenhuma causa aparente (ADAPPA et al, 2018). Em um outro estudo, os autores citaram percentagem semelhante de descontinuação da terapia com aspirina, e as razões incluíram complicações durante a dessensibilização, além de gastrite, sangramento gastrointestinal, anafilaxia, exacerbação da asma e de sintomas respiratórios alto, epistaxe, e reação cutânea (SWEIS et al, 2021). Em outro estudo, a frequência de

descontinuação da TAAD foi de 38%, e as causas incluíram sintomas gastrointestinais e hematológicos, necessidade de cirurgia, e falta de benefício (WALTERS et al, 2018).

Os principais benefícios observados da TAAD no presente estudo foram a melhora dos sintomas naso-sinusais e da qualidade de vida dos pacientes, avaliados pelo SNOT-22. No presente estudo, houve uma diminuição significativa dos valores de SNOT-22, de 61,7 para 23,1 pré e após o início da TAAD. Um estudo mostrou valor pré tratamento de 47 e pós-tratamento com diminuição para 20,7 (ADAPPA et al, 2018). Revisão sistemática que avaliou 24 estudos, mostrou que em 7 estudos o SNOT-22 foi utilizado para avaliar o desfecho com relação a TAAD, em todos eles mostrando melhora (LARIVÉE et al, 2020). Houve também, no presente estudo, diminuição significativa do número de crises de sinusite/ano com a TAAD. Melhora significativa do controle da asma foi evidenciada pelo ACT. Antes do início da TAAD, o valor médio foi 22 (faixa 15-25), e após a terapia a média aumentou para 24 (faixa 20-25). Um estudo duplo cego, placebo controlado, também demonstrou aumento significativo do ACT do grupo de terapia com aspirina comparado com o grupo placebo (SWIERCZYNSKA-KREPA et al, 2014). Com relação a recidiva da polipose nasal após o início da TAAD, no presente estudo apenas 6/21 pacientes (29,5%) apresentaram recidiva. Um estudo controlado mostrou que 32% dos pacientes do grupo em uso de terapia com aspirina precisaram de uma nova abordagem cirúrgica contra 79% do grupo placebo (WALTERS et al, 2018). Outro estudo mostrou uma reabordagem cirúrgica em 9,4% dos pacientes (ADAPPA et al, 2018). Escore Lund-Mackay foi avaliado pré e após início da TAAD em 8 pacientes, com valor médio pré tratamento de 18,2, e após o início da TAAD, de 12,5, mas esta diferença não foi significativa, possivelmente pelo número pequeno de pacientes avaliados por este parâmetro. Um estudo mostrou redução significativa do score tomográfico de Lund-Mackay após 6 meses de terapia com aspirina quando comparada a placebo ($11,1 \pm 0,5$ versus $15,1 \pm 0,7$) (BERGES-GIMENO et al, 2002a).

A terapia da rinossinusite crônica com pólipos nasais inclui o uso de lavagem da cavidade nasal com volume elevado de solução salina e uso de corticosteroides intranasais, em geral em doses duplicadas em relação às doses utilizadas na rinite alérgica sem pólipos nasais. Antileucotrienos são recomendados quando o paciente apresenta DREA. Entretanto, estes tratamentos são com frequência ineficazes para o controle dos sintomas, particularmente anosmia, obstrução nasal grave, secreção abundante e sinusites de repetição. Nestes casos,

se indica a cirurgia para remoção dos pólipos e abordagem da rinossinusite. Em muitos pacientes, o tratamento cirúrgico é muito eficaz, entretanto a frequência de recidiva dos pólipos é elevada, particularmente em pacientes com asma e DREA (BACHERT et al, 2021b). Para pacientes com DREA selecionados, a terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD) pode ser utilizada. Embora seja uma terapia eficaz e de baixo custo, os efeitos adversos são frequentes, relacionados às altas doses de aspirina que são utilizadas, particularmente efeitos gastrointestinais e sangramentos, que são preocupantes e muitas vezes levam o paciente a descontinuar o tratamento, como observado no presente estudo. Recentemente, o uso de imunobiológicos com alvo na resposta imune do tipo 2 tem sido investigado para pacientes com pólipos nasais. O Dupilumabe, anticorpo monoclonal humano contra a cadeia alfa do receptor de IL-4 impede a sinalização pela IL-4 e IL-13, que são as principais citocinas que promovem a resposta imune do tipo 2. Estudos robustos de fase 3 mostraram o benefício marcante do Dupilumabe em pacientes com pólipos nasais, reduzindo o tamanho dos pólipos, a obstrução nasal, restaurando o olfato e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (BACHERT et al, 2019a). Estes resultados levaram à aprovação do Dupilumabe para a indicação de polipose nasal pelo FDA nos Estados Unidos e pela ANVISA no Brasil. Mais recentemente, estudos de fase 3 também mostraram a eficácia do Omalizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, em pacientes com pólipos nasais, sendo licenciado para esta indicação pelo FDA nos Estados Unidos. As indicações para os imunobiológicos em pacientes com pólipos nasais ainda estão em construção. Não está determinado ainda se seriam a primeira linha de tratamento, ou a escolha de tratamento para pacientes que apresentaram recidiva de pólipos após a cirurgia. Além disso, há a possibilidade da utilização de TAAD no subgrupo de pacientes com DREA. Laidlaw recentemente discutiu os prós e contras destas duas últimas terapias, e destaca que a TAAD tem sido utilizada com eficácia há vários anos, tem baixo custo, mas pode causar efeitos adversos sérios. Por outro lado, imunobiológicos são uma alternativa possivelmente mais segura, entretanto de custo elevado (LAIDLAW, 2020d). O presente estudo contribui para mostrar que nossos pacientes apresentam resposta imune do tipo 2 em sua maioria, o que os torna elegíveis para terapia com imunobiológicos com alvo na resposta imune do tipo 2. Contribui também para mostrar que a TAAD é eficaz em nossos pacientes com DREA, entretanto efeitos adversos são frequentes, levando a descontinuação do tratamento em aproximadamente metade dos pacientes. Dessa

forma, a mensagem é que cada paciente deve ser avaliado de forma individualizada, para que possamos oferecer a melhor estratégia de tratamento para cada um deles (LAIDLAW, 2020d).

Nosso estudo tem algumas limitações. Alguns dados não foram obtidos para todos os pacientes. Em particular, não foi possível coletar dados de todos os pacientes pré e após o início da terapia com aspirina após dessensibilização (TAAD) ou tratamento com omalizumabe. Com relação a eficácia da TAAD ou do omalizumabe, os parâmetros após o início do tratamento não foram todos avaliados no mesmo tempo, variando de meses a anos, e os dados dos intervalos temporais não foram obtidos durante a realização do estudo. No momento da avaliação do número de eosinófilos, não tivemos a informação se o paciente estava em uso de corticosteroide sistêmico quando foi realizado o exame, pois isso poderia diminuir a contagem de eosinófilos no sangue periférico. O número de pacientes em uso de omalizumabe foi muito pequeno para permitir uma análise mais detalhada. Desta forma, devido à sua natureza retrospectiva do presente estudo, só podemos sugerir associações, e fatores de confusão podem não ser identificados.

6 CONCLUSÕES

1. As características clínicas e epidemiológicas dos nossos pacientes foram semelhantes às descritas na literatura, incluindo idade do início da doença na vida adulta e sexo feminino predominante.
2. Pacientes apresentaram resposta imune do tipo 2 na maioria dos casos, com aumento da IgE total, eosinofilia em sangue periférico e alta frequência de sensibilização a aeroalérgenos, contrariando dados antigos de que a resposta IgE não é comum em pacientes com DREA.
3. A gravidade da asma coincidiu com a descrita na literatura, que mostra que a maioria dos pacientes com DREA apresentam asma moderada a grave.
4. A maioria dos pacientes teve a reação clássica a aspirina/AINES, na forma de sintomas respiratórios, entretanto aproximadamente um quarto dos pacientes teve anafilaxia com a utilização de aspirina/AINEs.
5. A frequência de reação a bebida alcoólica foi menor do que a relatada na literatura, sugerindo que este parâmetro pode não ser muito útil para o diagnóstico em nossos pacientes com DREA.
6. A frequência de descontinuação da TAAD entre nossos pacientes foi maior do que a descrita na literatura, mas os pacientes que mantiveram o tratamento apresentaram boa resposta com a TAAD.
7. Paciente que usaram omalizumabe tiveram redução de recidiva de pólipos, sugerindo que a terapia anti-IgE pode trazer benefício para nossos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADAPPA, N.D. et al. Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 8, n. 1, p. 49-53, jan. 2018.
- AGONDI, R.C. et al. Hypersensitivity to dipyrone in aspirin-exacerbated respiratory disease patients is associated with urticarial. **Respiratory Medicine**, v. 170, aug-sep. 2020.
- ANDRADE, M.C. et al. Avaliação do fenótipo atópico nos pacientes com DREA. **Arquivos de asma, alergia e imunologia**, São Paulo, v. 2, n.2, p. 253-257, 2018.
- BACHERT, C. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. **Lancet**. v.394, n. 10209, p.1638-1650, sep. 2019. (a)
- BACHERT, C. et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 7, n. 7, p. 2447-2449, oct .2019. (b)
- BACHERT, C.; NAN, Z. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis. **Allergy**. v. 75, n.1, p.240-242, jan. 2020. (c)
- BACHERT, C. et al. EUFOREA Expert Board Meeting on Uncontrolled Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and Biologics: Definitions and Management. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 147, n. 1, p.29-36, jan. 2021. (d)
- BACHERT, C. et al. The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2020. Ahead of print. DOI:10.1016/j.jaip.2020.11.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227522/>. Acesso em 29 de jan 2021. (e)
- BAVBEEK, S. et al . Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: A cross-sectional survey. **Alergologia et Immunopathologia**, v. 40. n. 4, p. 225-230, jul-ago. 2012.
- BERGES-GIMENO, M.P; SIMON, R. A.; STEVENSON D. D. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 89, n. 5, p. 474-478. 2002. (a)
- BERGES-GIMENO, M.P; SIMON, R. A.; STEVENSON D. D. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 111, n. 1, p. 180-186, jan. 2003. (b)

BERGMANN, K.C.; ZUBERBIER, T.; CHURCH, M.K. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 3, n.3, p. 459-460. 2015.

BOBOLEA, I. et al. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 20, p. 448-449. 2010.

BOCHENEK, G.; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, n.33, p. 147-161. 2013. (a)

BOCHENEK, G. et al. Certain subphenotypes of aspirin exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 133, n. 1, p. 98-103. 2014. (b)

BUCCHIT, K. M.; LAIDLAW, T. Update on the management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. **Allergy Asthma Immunology Research**, Boston, v. 8, n. 4, p. 298-304, Jul. 2016. (a)

BUCHHEIT, K.M. et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 137. N. 5, p. 1566-1576, may. 2016. (b)

CAHILL, K.N. et al. Prostaglandin D(2): a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 135, n. 1, p. 245-252, jan. 2015. (a)

CAHILL, K.N. et al. Unique Effect of Aspirin Therapy on Biomarkers in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease A Prospective Trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 200, n. 6, sep. 2020. (b)

CARDET, J.C. et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, Boston, v. 2, n. 2, p. 208-213, mar. 2014.

CHAABAN, M.R. et al. Meta-analysis Exploring Sinopulmonary Outcomes of Aspirin Desensitization in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**. v. 164, n.1, p. 11-18, jan. 2019.

CHO, K. et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, n.151, p. 575. 2014.

COOK, K.A.; STEVENSON D.D. Current complications and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 10, n. 12, P. 1305-1316, dec.2016.

COWBURN, A.S. et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 4, p. 834-846, feb.1998.

DAHLEN, S.E. et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, n.165, p. 9–14, jan. 2002.

FOKKENS, W.J. et. European position paper on Rhinosinusitis and nasal polyps. **Rhinology**. Suppl. 29, p 1-464. 2020.

FRANZESE, C.B. The Role of Biologics in the Treatment of Nasal Polyps. **Immunology and allergy clinics of North America**. v. 40, n. 2, p. 295-302, may. 2020.

GEVAERT P. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 128, n. 5, p 989-995, nov. 2011. (a)

GEVAERT, P. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 131, n. 1, p. 110-116. 2013. (b)

GEVAERT, P. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 146, n.3, p.595-605, sep. 2020. (c)

Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma Management and prevention, 2021. Available from www.ginaasthma.org.

HAVEL, M. et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, n.270, p.571. 2012

HOPE, A. et al. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. . **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v.123,n. 2, p. 406-410, feb. 2009.

JOSHUA, L. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 30, n. 6, p. 407–413, nov-dec. 2016.

KATIAL, R.K. et al. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego,n. 126, p. 738–744. 2010.

KLINKHARDT, U. et al. Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 73, n.3, p. 232-241, mar. 2003.

KURUVILLA, M.E.; VANIJCHAROENKARN, K; LEVY, J.M. The role of mast cells in Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) pathogenesis: implications for future therapeutics. **Journal of asthma and allergy**, n. 13, p 463-470. 2020.

LAIDLAW, T.M. et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. **Blood**, v. 119, n. 16, p. 3790-3798, apr. 2012. (a)

LAIDLAW, T.M. et al. Tolerance of chronic low-dose aspirin does not preclude aspirin exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 3, n. 3, p.449–451, may. 2015. (b)

LAIDLAW, T.M.; BOYCE, J.A. Platelets in aspirin-exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 135, n. 6, p. 1407-1415, jun. 2015. (c)

LAIDLAW, T. M. Aspirin desensitization nvsbiologics for patientswithaspirin-exacerbated respiratory disease. **AnnalsofAllergy, Asthma&Immunology**. v. 126, n. 2, p. 118-119, feb. 2020. (d)

LAIDLAW, T. M.; LEVY, J. M. NSAID-ERD Syndrome: the New Hope fromPrevention, EarlyDiagnosis, and New TherapeuticTargets. **CurrentAllergyandAsthmaReports**. v. 20, n.4, p.10, mar. 2020. (e)

LAIDLAW, T.M. et al. Dupilumab improves nasal polypburdenandasthmacontrol in patientswithCRSwNPand AERD. **The JournalofAllergyandClinicalImmunology**. v. 7, n.7, p.2462-2465, sep. 2020. (f)

LARIVÉE, N.; CHI, C.J. Aspirin desensitization therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 10, n.4, p. 450-464, apr. 2020.

LEE, H. Y. et al. Identification of phenotypic clusters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease. **Allergy**, v. 72, n.4, p. 616-626. 2017.

LEDFORD, D. K.; LOCKEY, F. R. Aspirin or nonsteroidalantiinflammatory drug-exacerbated chronic rhinosinusitis, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 4, n. 4, p. 590–598, 2016.

MACY, E. et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 99, n. 2, p. 196-197, aug. 2007.

MENDELSON, D. et al.. Revision rates after endoscopic sinus surgery: A recurrence analysis. **Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology**, n. 120, p.162–166. 2011.

MORALES, D.R. et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. **Allergy**, v. 70, n. 7, p. 828-835, jul. 2015.

MORETTA, L.; LOCATELLI, F. Innate lymphoid cells in normal and disease: an introductory overview. **Immunology Letters**, v. 179, n.1. 2016.

NICOLÓ, M. S.; HABERMANN, N.; HAVEL, M. AERD Associated Nasal Polyposis: Efficacy of Postoperative Antileukotriene Therapy in Comparison with Aspirin Desensitization. A Retrospective Study. **International Archives of Allergy and Immunology**. V. 181, n. 10, p.790-798, ago. 2020.

NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. **Allergy**, n.62, p. 1111-1118. 2007.

PAVORD, I.D. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 651-659, aug. 2012.

PEREZ-NOVO, C.A. et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 115, n. 6, p. 1189-1196, jun. 2005.

RAJAN, J.P. et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 135, n. 3, p. 676-681, mar. 2015.

SAMPSON, A.P. et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 113, n.1-3, p. 355-357. 1997.

SCHMID, M. et al. Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics. **Acta Oto-laryngologica**, v. 119, n. 2, p. 277-280, mar. 1999.

SCHRYVER, E.D. et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Clinical & Experimental Allergy**, Belgium, n.47, p. 245-253, oct. 2016.

SELLA, G.C.P. et al. Asthma is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. v. 8, n.1, p. 302-309, jan. 2020.

SENNA, G.E. et al. Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. **Drug Safety**, v. 14, n. 2, p. 94-103. 1996.

SPIES, J.W. et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 82, n.3, p. 263-268, may-jun. 2016.

STEINKE, J.W. et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 111, n. 2, p. 342-349. 2003. (a)

STEINKE, J.W. et al. Modulation by aspirin of nuclear phospho-signal transducer and activator of transcription 6 expression: possible role in therapeutic benefit associated with aspirin desensitization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 124, n. 4, p. 724-730, set. 2009. (b)

STEINKE, J.W. et al. Prominent role of IFN-gamma in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, San Diego, v. 132, n. 4, p. 856-865, oct. 2013. (c)

STEVENSON, D.D. et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, v.73, n. 4, p. 500-507.1984. (a)

STEVENSON, D.D.; SIMON, R.A. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, v. 118, n.4, p.801-804. 2006. (b)

STEVENS, W.W. et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, v. 5, n. 4, p. 1061-1070, jul-aug. 2017.

STEVENS, W.W. et al. The Role of Aspirin Desensitization Followed by Oral Aspirin Therapy in Managing patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Advance online publication, available: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.043>. 2020

SWEIS, A.M. et al. Major complications of aspirin desensitization and maintenance therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. **International Forum of Allergy & Rhinology**, jun. 2020. *Aheadofprint*. Doi: 10.1002/alr.22643. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671928/>. Acesso em: 29 de jan de 2021

SWIERCZYNSKA-KREPA, M. et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: A double-blind study. , **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, v. 134, n. 4, p. 883-890, oct. 2014.

SZCZEKLIK, A. et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 154, n.6, p.1608-1614 .1996. (a)

SZCZEKLIK, A. et al. Natural history of aspirin-induced asthma. **European Respiratory Journal**, n.16, p. 432-436. 2000. (b)

TANIGUCHI, M, et al. Aspirin-exacerbated disease (AERD): Current understanding of AERD. **Allergology International**. n.68, p. 289-295. 2019.

WALDRAM, J.D.; SIMON, R.A. Performing Aspirin Desensitization in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease **Immunology and Allergy Clinics of North America**, San Diego,n. 36, p. 693-703. 2016. (a)

WALDRAM, J.D. et al. Safety outcomes of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a single-center study. **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, v. 141, n. 1, p. 250-256, jan. 2017. (b)

WALTERS, K.M. et al. Long-term Clinical Outcomes of Aspirin Desensitization With Continuous Daily Aspirin Therapy in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 32, n.4, p. 280-286, jul. 2018.

WANGBERG, H. WHITE, A. A. Aspirin-exacerbated respiratory disease. **Science Direct**. N. 66, p 9-13, oct. 2020.

WENZEL, S. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. **New England Journal of Medicine**. v.368, n.26, p. 2455-2466. 2013.

WHITE, A.A.; STEVENSON, D.D., Does suppression of IL-4 synthesis by aspirin explain the therapeutic benefit of aspirin desensitization treatment? **Journal Allergy Clinical Immunology**, San Diego, n. 126, p.745–746. 2010.

WHITE, A.A.; STEVENSON, D.D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Update on pathogenesis and desensitization. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 33, p. 588-594. 2012.

WIDAL, M.F.; ABRAMIN, P.; LERMEYEZ, J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. **Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies**, v. 14, n. 30, p. 189-192. 1922.

WILLIAMS, A.N. Diagnostic evaluation in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, n. 36, p. 658-668. 2016.

WOESSNER, K.M. et al. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. **Arthritis & Rheumatology**, v. 46, n. 8, p 2201-2206. 2002. (a)

WOESSNER, K. M. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. **Current Allergy asthma Reports**, San Diego, v. 17, n. 2, Jan. 2017. (b)

ANEXOS

ANEXO A – SNOT-22

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas assinalando:

	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema Moderado	Problema Grave	Pior Problema Possível
1. necessidade de “assoar” o nariz	0	1	2	3	4	5
2. espirros	0	1	2	3	4	5
3. nariz “escorrendo”	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Secreção do nariz indo para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. secreção grossa saindo do nariz	0	1	2	3	4	5
7. sensação de ouvido cheio ou tampado	0	1	2	3	4	5
8. tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. dificuldade de conseguir dormir	0	1	2	3	4	5
12. acorda no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. acorda cansado	0	1	2	3	4	5
15. fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. diminuição do seu rendimento para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
17. diminuição da sua concentração para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
18. frustrado, agitado ou irritado	0	1	2	3	4	5
19. tristeza	0	1	2	3	4	5
20. sensação de vergonha	0	1	2	3	4	5
21. dificuldade de sentir “cheiros” ou “gosto	0	1	2	3	4	5
22. nariz entupido	0	1	2	3	4	5
Nota total						

ANEXO B - ACT

Quadro 1 - Teste do Controle da Asma após sua tradução para o português.¹

Teste de controle da asma
Nas últimas quatro semanas:
Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?
Nenhuma vez
Poucas vezes
Algumas vezes
Maioria das vezes
Todo o tempo
Q2. Como está o controle da sua asma?
Totalmente descontrolada
Pobremente controlada
Um pouco controlada
Bem controlada
Completamente controlada
Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?
De jeito nenhum
Uma ou duas vezes por semana
Três a seis vezes por semana
Uma vez ao dia
Mais que uma vez ao dia
Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?
De jeito nenhum
Uma ou duas vezes
Uma vez por semana
Duas ou três noites por semana
Quatro ou mais noites por semana
Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?
De jeito nenhum
Uma vez por semana ou menos
Poucas vezes por semana
Uma ou duas vezes por dia
Três ou mais vezes por dia

¹O escore do questionário é calculado a partir da soma dos valores de cada questão, as quais valem de 1 a 5 pontos. As respostas que indicam maior controle da asma devem receber maior pontuação. Dessa forma, o escore do questionário varia entre 5 e 25 pontos: quanto maior o escore, mais controlada é a asma.

ANEXO C – Score tomográfico de Lund-Mackay

Seios paranasais	Direito	Esquerdo
Maxilar0, 1, 2		
Etmóide anterior0, 1, 2		
Etmóide posterior0, 1, 2		
Esfenóide0, 1, 2		
Frontal0, 1, 2		
Complexo óstio-meatal0* ou 2*		
Pontos totais para cada lado		

0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total

0* = não-ocluído e 2* = ocluído