

Polipose nasal e doença respiratória exacerbada por AINE

Nasal polyposis and NSAID-exacerbated respiratory disease

Data de receção / Received in: 20/04/2024

Data de aceitação / Accepted for publication in: 04/09/2025

Rev Port Imunoalergologia 2025; 33 (x): 1-18

Sofia Cosme Ferreira^{1,2,*} , Gonçalo Martins^{1,*} , Elisa Pedro¹ , Joana Cosme^{1,2} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital Central do Funchal - Dr. Nélío Mendonça, SESARAM, Funchal, Portugal

³ Clínica Universitária de Imunoalergologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

* Os autores contribuíram de igual forma para o manuscrito.

Declaração da contribuição de autores(as) e colaboradores(as): Todos os autores aprovaram o conteúdo do artigo.

Contribuições: SCF – concetualização, metodologia, colheita de dados, análise formal e interpretação, investigação, visualização, redação do rascunho original, redação – revisão e edição; GM - concetualização, metodologia, colheita de dados, análise formal e interpretação, investigação, visualização, redação do rascunho original, redação – revisão e edição; EP – concetualização, metodologia, supervisão, validação, redação, revisão e edição; JC – concetualização, metodologia, análise formal e interpretação, administração do projeto, supervisão, validação, redação, revisão e edição.

RESUMO

Introdução: A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (DREA) caracteriza-se por asma, rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Afeta 0,3-0,9% da população, surgindo habitualmente na 3.^a-4.^a décadas de vida. Resulta da ativação inflamatória T2 perante AINE, por desregulação do metabolismo do ácido araquidónico. **Objetivo:** Resumir as principais características da DREA no que se refere à sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica, com o objetivo de reunir a atual evidência científica sobre o tema. **Métodos:** Foi efetuada uma revisão narrativa após pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, tendo sido analisadas as publicações de janeiro de 2000 a abril de 2025 relativas à patofisiologia, diagnóstico de abordagem da DREA. **Resultados:** O diagnóstico baseia-se na prova de provocação oral com aspirina ou outro AINE inibidor da COX-I. A evicção destes fármacos constitui a principal abordagem terapêutica. **Conclusão:**

Terapêuticas biológicas, como omalizumab, dupilumab ou inibidores da IL-5, poderão constituir opção relevante num futuro próximo.

Palavras-chave: Asma, doença respiratória exacerbada por AINE (DREA), hipersensibilidade a AINE, rinossinusite cr nica com polipose nasal (RSCcPN), terapêutica biológica, tri de de Samter.

  2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publica es Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease (NERD) is characterized by asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It affects 0.3-0.9% of the population and typically appears in the 3rd to 4th decades of life. It results from type 2 inflammatory activation in response to NSAIDs, due to dysregulation of arachidonic acid metabolism. **Objective:** This work aims to summarize the main features of NERD—its pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment—providing an overview of the current scientific evidence. **Methods:** A narrative review was conducted following a literature search in the PubMed database. Publications from January 2000 to April 2025 addressing the pathophysiology, diagnosis, and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD) were analyzed. **Results:** The diagnosis is based on oral challenge with aspirin or another COX-1-inhibiting NSAID. Avoidance of these drugs remains the main therapeutic strategy. **Conclusion:** Biological therapies, such as omalizumab, dupilumab, or IL-5 inhibitors, may represent a relevant treatment option in the near future.

Keywords: Asthma, biologic therapy, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP), NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD), NSAID hypersensitivity, Samter's triad.

  2025 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência e Vida.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (DREA), anteriormente conhecida por tri de de Samter (1968) ou síndrome de Widal (1922),   uma doença cr nica caracterizada pela seguinte tri de de manifestações clínicas: asma, rinossinusite cr nica com polipose nasal

(RSCcPN) e hipersensibilidade a AINE (1). Afeta cerca de 0,3% a 0,9% da população geral e o seu diagnóstico é habitualmente confirmado mediante realização de uma prova de provocação (PP) oral   aspirina positiva (2,3). Estima-se que seja uma entidade atualmente subdiagnosticada, sobretudo devido ao seu baixo nível de suspeição clínica, mas com grande impacto na qualidade de vida dos doentes (4).

O presente artigo tem como objetivo rever os principais aspetos epidemiológicos, clínicos e fisiopatológicos da DREA, sistematizar os métodos diagnósticos atualmente recomendados e atualizar as opções terapêuticas disponíveis, com particular enfoque no papel emergente das terapêuticas biológicas. A necessidade desta atualização justifica-se pelo rápido avanço no conhecimento científico e pelo desenvolvimento de novas terapêuticas biológicas, como o omalizumab, dupilumab e os inibidores da IL-5, que têm vindo a demonstrar resultados promissores no controlo da polipose nasal e da asma grave associadas à DREA.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, abrangendo o período de janeiro de 2000 a Abril de 2025. Utilizaram-se os termos em inglês e português relacionados com a patologia em estudo, nomeadamente: “aspirin-exacerbated Respiratory Disease”, “NSAID-Exacerbated Respiratory Disease”, “samter’s triad”, “widal’s triad”, “chronic rhinosinusitis with nasal polyposis”, “asthma”, e os equivalentes em português. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, *guidelines* e *position papers* relevantes para a definição, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da DREA. Excluíram-se publicações sem texto integral disponível, artigos em línguas diferentes do inglês ou português e trabalhos focados em patologias não relacionadas.

EPIDEMIOLOGIA E PROGNÓSTICO

A DREA é rara em idade pediátrica. Apresenta-se mais frequentemente na idade adulta, com pico de incidência máximo entre a 3.^a e 4.^a décadas de vida e idade média de apresentação entre os 34 e os 36 anos (1). Manifesta-se mais frequentemente no sexo feminino, com um rácio de 2:1, e está frequentemente subdiagnosticada,

já que o intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de aproximadamente 10 anos (1,4). Afeta cerca de 0,3% a 0,9% da população geral e manifesta-se aproximadamente em 8,7% dos doentes com RSCcPN, 7,2% dos doentes com asma e em 14,9% dos doentes com asma grave (1,2,4).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E HISTÓRIA NATURAL

Esta entidade caracteriza-se pela presença de asma, RSCcPN e hipersensibilidade a AINE (1). As manifestações clínicas iniciais surgem geralmente 1 a 5 anos antes do aparecimento de sintomatologia sugestiva de asma ou de hipersensibilidade a AINE e são caracterizadas por obstrução nasal e rinorreia. Após as manifestações clínicas iniciais, e tendo em conta a existência de uma inflamação crónica e persistente da mucosa nasal, surgem habitualmente os pólipos nasais, característicos da RSCcPN, com agravamento das queixas de obstrução nasal, cefaleias, dor ou pressão facial e, ainda, hiposmia ou anosmia (1). Em média, os sintomas de asma e as queixas de intolerância a AINE surgem aproximadamente 2 anos após as manifestações clínicas iniciais.

A asma, presente nesta tríade, pode apresentar diferentes níveis de gravidade, mas em regra expressa-se como uma asma de difícil controlo e com exacerbações frequentes. Em alguns casos, mais raros, as queixas de intolerância a AINE podem surgir também antes do aparecimento de manifestações sugestivas de asma ou de RSCcPN (1).

Por sua vez, as manifestações clínicas agudas de hipersensibilidade a AINE iniciam-se cerca de 30 minutos até 3 horas após a administração do fármaco e são habitualmente dose-dependente. Podem apresentar-se como obstrução nasal, angioedema, dispneia, tosse, broncoespasmo e/ou dor torácica. Mais raramente ocorrem outros sintomas, como dor abdominal, hipotensão ou urticária, que surgem em cerca de 15% dos doentes com este diagnóstico (1).

Na literatura estão ainda reportados sintomas de obstrução nasal ou broncoespasmo após ingestão de bebidas alcoólicas (5). Cerca de 20% dos doentes com DREA apresentam também reações de hipersensibilidade a produtos com menta, como é o caso de pastas de dentes ou pastilhas, desenvolvendo maioritariamente tosse. O mecanismo desta reação de hipersensibilidade é atualmente desconhecido, mas pensa-se que possa ser desencadeado por semelhanças estruturais entre a menta e os salicilatos (1).

Na população pediátrica, esta entidade é menos frequente e a hipersensibilidade a AINE é diagnosticada em apenas 5% dos doentes com asma. Nesta população, ao contrário do que acontece nos adultos, a asma surge tipicamente antes do aparecimento de RSCcPN.

As manifestações extrarrespiratórias da DREA nos doentes pediátricos são habitualmente urticária, angioedema, dor abdominal ou diarreia após a administração de AINE. A prevalência destas manifestações na população pediátrica não é totalmente conhecida. Contudo, pensa-se que seja semelhante à da população adulta (6).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A rinossinusite crónica (RSC) caracteriza-se por inflamação crónica da mucosa nasal e dos seios perinasais (7,8). A sua etiologia é multifatorial, resultando da interação entre fatores do hospedeiro, genéticos, ambientais e de mecanismos de disfunção imunológica (9).

Nos últimos anos, vários estudos foram realizados na tentativa de identificar uma predisposição genética para o desenvolvimento desta doença (10,11). Apesar de já terem sido descritos alguns polimorfismos associados, tal correlação ainda não foi completamente estabelecida (12).

Outras hipóteses mecanísticas, como a existência de um mecanismo autoimune, do papel de uma infeção viral crónica ou da existência de reação alérgica dirigida a superantígenos do *Staphylococcus aureus*, não foram ainda

confirmadas (13-15). Deste modo, a etiologia subjacente a esta entidade continua por esclarecer.

A DREA é uma doença inflamatória crónica, que resulta da ativação da via de resposta imune inflamatória tipo 2 na presença de exposição a um AINE. Esta resposta de hipersensibilidade não imunologicamente mediada é desencadeada pela desregulação do metabolismo do ácido araquidónico. Isto é, na presença de um AINE com capacidade de inibição da ciclooxigenase I (COX-1), como é o caso da aspirina, ocorre uma redução na produção de prostaglandinas. Como resultado desta inibição, há um desvio do metabolismo do ácido araquidónico para a via da lipoxigenase, o que resulta no aumento da produção de leucotrienos. Estes mediadores pró-inflamatórios levarão a cabo sobretudo a resposta inflamatória com broncoconstrição (LCT4, TD4, LTE4), amplificada paralelamente pela redução na produção de prostaglandinas (PGE2, PGI2), explicando a sintomatologia associada a este quadro (16).

Os mecanismos patofisiológicos envolvidos nesta doença ainda não estão completamente conhecidos. Presume-se que resulte da interação entre a predisposição genética e a exposição ambiental, com desregulação do metabolismo lipídico e dos ácidos gordos, com consequente inflamação crónica da via aérea superior.

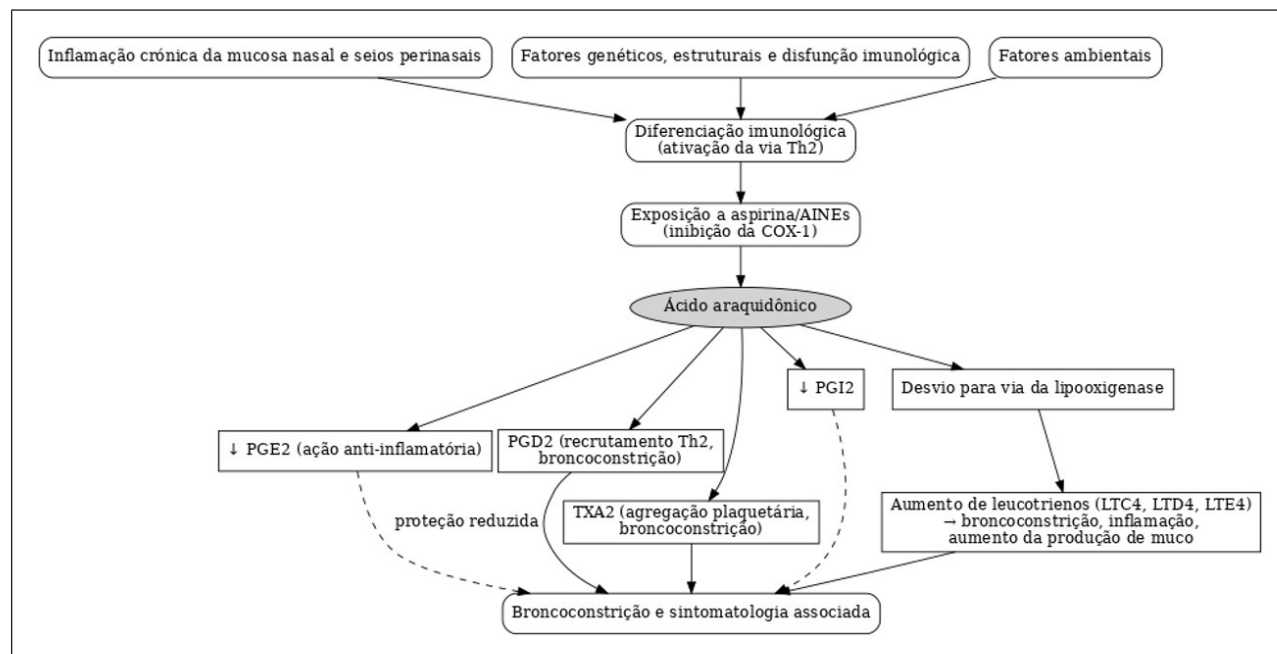
Apresentamos na Figura 1 os principais mecanismos fisiopatológicos da DREA de forma esquemática e resumida.

De seguida, aborda-se em detalhe o envolvimento do sistema imunitário na fisiopatologia da DREA.

ENVOLVIMENTO DO SISTEMA IMUNITÁRIO

Metabolismo do ácido araquidónico

O ácido araquidónico é um ácido gordo polinsaturado, mediador da resposta inflamatória através da produção de eicosanoides (leucotrienos (LT), sintetizados pela via da lipoxigenase, prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, sintetizados pela via da ciclooxigenase). Nos doentes com DREA, este metabolismo encontra-se crónica-



PGD2 – prostaglandina D2; TXA2 – tromboxano A2; PGE2 – prostaglandina E2; LTC4 – leucotrieno C4; LTD4 – leucotrieno D4; LTE4 – leucotrieno E4.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos e imunológicos envolvidos na doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (DREA) [Adaptado da referência 32]

mente desequilibrado no sentido da via da lipoxigenase, mesmo na ausência de inibição COX-I. Daqui resulta uma produção aumentada de cisteinil-leucotrienos (CisLTs) (LCT4, LTD4, LTE4), acompanhada pelo aumento da expressão dos seus recetores na mucosa da via aérea superior, o cisteinil-leucotrieno recetor I (CisLTI). Quando, nestes doentes, se potencia a inibição da COX-I, através da administração de um AINE, estes níveis são ainda mais aumentados.

Plaquetas

As plaquetas parecem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da DREA, uma vez que estão habitualmente mais ativadas em doentes asmáticos (1,17). O seu envolvimento justifica-se por serem as únicas células do sistema imunitário que expressam exclusivamente COX-I, serem inibidas com doses de aspirina <100mg e terem semivida de 3 a 7 dias, concordante com o pe-

ríodo de refratariedade destas células após a administração do fármaco (1). Paralelamente, parece haver um aumento da libertação de moléculas de adesão, como a seletina P, que promovem a adesão entre as plaquetas e neutrófilos, com resultado no aumento da produção de leucotrienos (LTC4) e inflamação eosinofílica. Este fenómeno parece não estar presente em doentes asmáticos que toleram AINE (17,18).

Mastócitos e basófilos

Durante as reações de hipersensibilidade com aspirina há um aumento na libertação de vários mediadores, dos quais se destacam a histamina, a triptase sérica, os leucotrienos e as prostaglandinas D2 (PGD2), sugerindo a existência de ativação mastocitária neste processo (19,20). Em estudos realizados durante provas de provocação com aspirina, detetou-se um aumento nos níveis urinários de PGD2 e leucotrienos E4 (LTE4), reforçando

o envolvimento dos mastócitos neste processo (21). Já no caso dos basófilos, estes parecem n ser ativados, uma vez que a sua concentração sérica permanece inalterada em provas de provocao com aspirina em doentes com DREA (22).

Eosinófilos

Nos doentes com RSCcPN e DREA foram detetados níveis elevados de eosinófilos na mucosa nasal, nos pólipos nasais, na mucosa brônquica e ainda na circulao periférica (23). Os estudos mostram que estes eosinófilos interagem com as células epiteliais através de uma proteína surfactante, a proteína D, responsável por mediar o *remodeling* do músculo liso da via aérea, uma característica clínica presente em doentes com DREA (24). Os eosinófilos, para além de poderem ser ativados pela produo de PGD2, são ainda recrutados pela libertao de IL-5 e IL-13, mas também pela IL-33 e a linfopoietina do estroma tímico (TSLP). Deste modo, estas células são as principais mediadoras da resposta pr-inflamatória Th2 (25).

Células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2s)

De acordo com a literatura, nos doentes com polipose nasal e DREA há um aumento na expressão de IL-33 e TSLP. Estas citocinas levam  ativao e recrutamento de eosinófilos locais, sem que ocorra, para isso, ativao mastocitária e/ou síntese de IgE específicas (26-28). Durante as reaes de hipersensibilidade a AINE ocorre um aumento do recrutamento de ILC2s  mucosa nasal, com diminuio dos seus níveis séricos (29). Estas células contribuem para a patognese desta entidade através do aumento da produo de citocinas pró-inflamatórias do tipo 2, nomeadamente IL-4, IL-5, IL-13 e IL-19. A IL-5  responsável por promover o recrutamento, ativao e sobrevivência dos eosinófilos e a IL-19 pelo recrutamento de mastócitos para os tecidos (23). Várias prostaglandinas têm a capacidade de regular a funo das ILC2s. Enquanto a PDG2  responsável por ativar as ILC2s e induzir quimiotaxia no recrutamento das citocinas pró-

-inflamatórias Th2, a PGE2 e a PGI2 têm ação inibitória (23). Num estudo realizado durante o protocolo de dessensibilizao  aspirina detetou-se um aumento na produo nasal de ILC2, que se correlacionou positivamente com o aumento de sintomas nasais, e com o aumento de PGD2 na urina, reforando a correlao entre estas duas vias, estando o recrutamento de ILC2 relacionado com a clínica (29).

Resposta imune Th1/Th2

Paralelamente  resposta inflamatória Th2, há também um aumento na expressão do interferão γ (INF- γ) reforando a existência de uma resposta imune mista Th1 e Th2. Por fim, neste mesmo estudo, demonstrou-se que a IL-4 parece contribuir para a inibio da expressão da COX-2, o que pode estar relacionado com a predominância da atividade da COX-1 no metabolismo do ácido araquidnico em doentes com DREA (30).

Prostaglandinas E2 e D2

Uma base importante na fisiopatologia da DREA  a diminuio na produo de prostaglandinas inibitórias, sobretudo PGE2, assim como da expressão do seu recetor de membrana, o recetor EP2, contribuindo para a diminuio da atividade inibitória das prostaglandinas na quimiotaxia de mastócitos e eosinófilos, mas também na agregao de plaquetas, perpetuando a resposta inflamatória. Em oposio, ocorre aumento da PGD2, um potente broncoconstritor e vasodilatador que se liga ao recetor de superfície de basófilos, eosinófilos e ILC2s (CRTH2), induzindo quimiotaxia e recrutamento de interleucinas contribuindo assim para a resposta inflamatória. Nestes doentes, existe constitutivamente uma predominância de metabolitos da PGD2, que aumentam consideravelmente com a administrao de um AINE. O aumento basal da PGD2 parece correlacionar-se, nos estudos, com a gravidade das queixas nasais, com o declínio no FEV1 e com o aumento da eosinofilia periférica (26).

Na Figura 1 encontram-se sumarizados os mecanismos imunológicos.

Diagnóstico

De acordo com o último *position paper* da *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), na presença de uma história clínica inequívoca de múltiplos episódios de exacerbação da sintomatologia respiratória, nasal e/ou brônquica, cerca de 1-2 horas após toma de um AINE, em doentes com diagnóstico concomitante de asma e RSCcPN, pode-se colocar a hipótese diagnóstica de DREA (6). No entanto, a avaliação exclusiva pela história pode levar ao sobrediagnóstico desta entidade (31-32). Em certos casos, o diagnóstico final só poderá ser alcançado através da realização de uma PP com aspirina, ou com outro AINE inibidor da COX-I, em hospital de dia

de Imunoalergologia. Não estão validados testes cutâneos ou o doseamento de IgE específicas para o diagnóstico de DREA (3,6). Na Figura 2 encontra-se o algoritmo diagnóstico, de acordo com as recomendações internacionais.

Sabe-se que as propriedades farmacológicas dos AINE se relacionam com a capacidade de induzirem, em maior ou menor grau, inibição da via da cicloxigenase, diferenciando-se pela sua potência de inibição. Nos doentes com asma e/ou RSCcPN com DREA, sendo o mecanismo envolvido o da inibição da COX-I, faz sentido que os doentes tolerem fármacos inibidores da COX-2. Na Tabela I encontram-se os fármacos inibidores da COX, de acordo com o seu grau de seletividade.

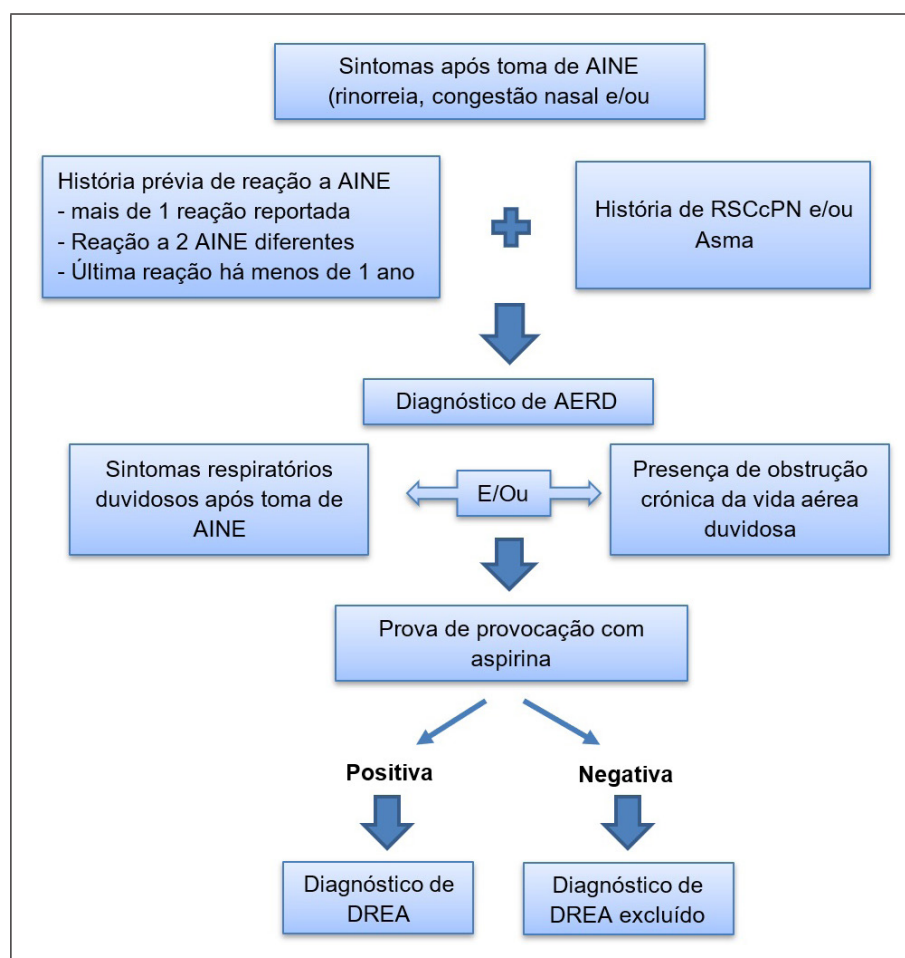


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico [Adaptado da referência 6]

Tabela 1. Grau de seletividade COX-1/COX-2
[Adaptado da referência 33]

Grau de seletividade	Fármacos
Inibidores não seletivos	Aspirina, Cetoprofeno, Flurbiprofeno, Cetorolac
Inibidores equisseletivos COX-1 e COX-2	Diclofenac, Etodolac, Indometacina, Piroxicam, Ibuprofeno, Naproxeno
Inibidores preferenciais da COX-2	Nimesulide, Meloxicam
Inibidores seletivos da COX-2	Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib
Inibidores COX-3	Paracetamol

Existem diferentes protocolos e PP descritas na literatura para o diagnóstico de DREA. Quanto à via de administração do fármaco, a via oral é a mais comumente utilizada, mas a provocação por via nasal também é uma opção em doentes selecionados. Tanto a via endovenosa, apenas desenvolvida no Japão, como a via brônquica, acarretam elevados riscos de reações adversas graves, pelo que caíram em desuso (32). O correto diagnóstico de hipersensibilidade a AINE é fundamental na gestão terapêutica dos doentes, mas também na exclusão do diagnóstico e redução da evicção desnecessária destes fármacos comumente utilizados na prática clínica.

A PP com aspirina foi introduzida na prática clínica no início dos anos 70 (13). Desde então, foram propostos vários protocolos que, de uma forma global, preconizam a administração de doses progressivamente crescentes do fármaco, até ser atingida a dose terapêutica, entre os 325mg e os 1000mg.

Na PP nasal com acetilsalicilato de lisina 900mg, uma forma solúvel da aspirina equivalente a 500mg, o fármaco é administrado diretamente nas fossas nasais, sobre o pólip, mediante observação direta. A prova inicia-se com a administração de 100µL de soro salino (controlo negativo), com reavaliação objetiva e subjetiva dos sintomas após 45 minutos. Na ausência de sintomatologia, prossegue-se com a prova com a administração de 100µL do

fármaco na dose inicial de 5-10mg, com nova avaliação após 45 minutos. A dose de teste é duplicada a cada administração na ausência de critérios positivos, até à dose máxima cumulativa de 75mg a 100mg. Esta PP nasal está descrita na literatura desde os anos 90. Tem a vantagem de ser testada diretamente na formação polipoide, reduzindo o risco de reações adversas graves brônquicas ou sistémicas. Implica sempre uma avaliação objetiva nasal, com rinoscopia e rinomanometria, acústica ou anterior, e/ou avaliação do fluxo nasal através do *peak nasal inspiratory flow* (PNIF). Na presença de redução de pelo menos 25% na rinomanometria ou 40% no PNIF, comparativamente ao valor basal, a prova é considerada positiva e o diagnóstico de DREA confirmado (34). No entanto, o valor preditivo desta prova é baixo, pelo que os doentes com resultado negativo devem ser propostos para PP oral com aspirina (32).

Alguns estudos demonstraram que cerca de 42% dos doentes com asma e RSCcPN sem história prévia de DREA, apresentam uma PP oral positiva com aspirina. A existência de história clínica de reação com múltiplos AINE, idade inferior a 40 anos e queixas de anosmia/hiposmia, são fatores que parecem aumentar a probabilidade de uma PP positiva. Em doentes que apresentem pelo menos um episódio de queixas respiratórias com a administração de AINE, cerca de 80% terão uma PP positiva. Nos doentes que reportam múltiplos episódios de queixas com AINE a positividade é de cerca de 89%. No entanto, em cerca de 16% dos casos a prova é negativa, reforçando a importância do diagnóstico através da PP (35).

Pelo elevado risco que comportam, estas PP só devem ser efetuadas em meio hospitalar, sob vigilância cardiorrespiratória, e com equipamento e equipa de emergência disponíveis para o tratamento de potenciais reações adversas graves. Por este motivo, na prática clínica reserva-se a sua realização para casos duvidosos, em que é necessário confirmar ou esclarecer o diagnóstico. Em doentes com história clínica concordante, prevalece o diagnóstico presuntivo.

No entanto, os procedimentos descritos são morosos. Neste sentido, têm sido sugeridos métodos diagnósticos não invasivos, como se trata do doseamento do LTE4 urinário, um metabolito final estável dos CisLTs na urina. Em doentes com DREA os níveis de LTE4 parecem ser superiores quando comparados a doentes que toleram AINE. Vários *cut-off* têm sido propostos como preditores de uma PP positiva com AAS (36-38).

Num estudo prévio demonstrou-se que doentes com DREA apresentavam valores médios de LTE4 urinário no quarto quartil de distribuição, enquanto os doentes que toleravam AINE se encontravam no primeiro quartil, pelo que foi proposto que concentrações urinárias superiores a 800 pg/mg aumentavam o risco de DREA em 5 vezes. No entanto, este marcador não se mostrou útil quando usado de forma isolada, não se substituindo ao diagnóstico clínico (38).

Por último, numa era em que a incidência de RSCcPN tem vindo a aumentar, e com ela os custos associados, torna-se importante a elaboração de modelos preditivos simples e pouco dispendiosos que auxiliem a decisão criteriosa do pedido de exames complementares de diagnóstico, como é o caso da tomografia dos seios perinasais. O *score* de Lund-Mackay (SLM) permite a quantificação da opacificação dos seios perinasais, sugerindo que valores superiores a 4 têm maior probabilidade de necessitar de cirurgia (39).

TRATAMENTO

O pilar do tratamento da DREA em doentes com asma e/ou RSCcPN é a evicção da toma de AINE inibidores da COX-1. Como alternativa, estes doentes podem ser medicados com inibidores seletivos da COX-2, como o etoricoxibe e o celecoxibe, e tendem ainda a tolerar AINE inibidores preferenciais da COX-2, como o nimesulide e o meloxicam. Estes últimos, potenciais alternativas, devem ser testados, caso o doente não relate tolerância para os mesmos, em regime de hospital de dia de Imunoalergologia, mediante a realização de PP.

Tratamento médico

A base do tratamento reside no controlo sintomático das condições subjacentes, nomeadamente da asma e da RSC, como indicado nas várias recomendações nacionais e internacionais para estas patologias (40,41). A evidência atual permanece inconsistente em relação ao uso de antagonistas dos leucotrienos como adjuvantes no tratamento. No entanto, a maioria dos estudos apontam para um benefício terapêutico na população de doentes com DREA (42,43). O papel desta classe de fármacos reside no controlo na inflamação nasal e brônquica mediada pela inibição dos recetores CisLTIR. Em doentes propostos para dessensibilização com aspirina, esta terapêutica deve ser iniciada pelo menos 3 dias antes e mantida durante o processo de dessensibilização. O seu uso parece diminuir a gravidade das queixas brônquicas associadas (31). Paralelamente, também a dieta pobre em salicilatos tem sido sugerida na literatura como uma terapêutica adjuvante ao tratamento da DREA, uma vez que os salicilatos não acetilados, presentes nos alimentos, têm a capacidade de inibir a COX-2, cuja expressão já se encontra reduzida em doentes com esta patologia, podendo constituir um alvo terapêutico adicional (44,45). No entanto, os resultados obtidos têm sido díspares, não havendo recomendações de implementação deste tipo de dietas. Em alguns estudos prévios é defendido que a dieta pobre em salicilatos (<0,5mg/porção) condiciona uma melhoria clínica dos sintomas, demonstrado pela redução no *score* de avaliação SNOT-22. Contudo, a determinação urinária de CisLTs não parece acompanhar a melhoria clínica reportada, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre grupos com dieta rica ou pobre em salicilatos (46).

Dessensibilização à aspirina

Esta opção terapêutica está indicada em doentes com evidência comprovada de DREA, sobretudo se coexistir uma RSC não controlada, apesar de terapêutica médica otimizada, recorrência rápida ou múltipla de pólipos nasais após remoção cirúrgica, ou uso frequente ou cróni-

co de corticoides orais na gestão sintomática, quer de queixas brônquicas, quer nasais. Não está indicada a sua realizao em doentes que toleram AINE, por ausência de benefício clínico comprovado (47). Deve igualmente ser considerado em doentes com patologia osteoarticular ou doença tromboembólica, em que o fármaco  imprescindível.

As principais vantagens e benefícios reportados desta opo terapêutica são permitir uma melhoria da qualidade de vida, com a reduo de sintomas nasais e brônquicos, e uma melhoria do olfato. Para além disso, este tratamento parece reduzir a velocidade e recorrência da formao de pólipos, sobretudo se realizado após o tratamento cirúrgico, assim como do recurso a cirurgias adicionais, uso de corticoides orais e de agudizaes das doenças respiratórias de base (47-49). Os estudos mostram que, em dessensibilizaes bem-sucedidas, ocorre supressão dos níveis de PGD₂, permanecendo os CisLTs inalterados ou com ligeiro aumento. Ocorre, ainda, um aumento da contagem periférica de eosinófilos, o que poderá traduzir uma supressão do seu recrutamento (50).

A maioria das contraindicaes  realizao desta dessensibilizao são temporárias e prendem-se com os efeitos cardiovasculares e gastrointestinais associados  aspirina. Pressupõe-se a existência, pelo menos parcial, de controlo sintomático da asma e/ou RSC, antes de iniciar o procedimento.

Dado o potencial hemorrágico intraoperatório associado  aspirina, os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados antes do início da dessensibilizao. Para além disso, o início desta terapêutica após a interveno cirúrgica endonasal parece estar associado com reaes menos graves durante a mesma (51). Pelo risco de hemorragia materna, fetal ou encerramento prematuro do ducto arterial, a dessensibilizao não deve ser realizada durante a gravidez (52). Doentes com coagulopatias, dis-crasias hemorrágicas, a realizar anticoagulantes, com úlceras pépticas ou duodenais e esofagite eosinofílica devem ser avaliados previamente ao início desta terapêutica, pelo risco de agravamento sintomático (31).

De acordo com as recomendaes mais recentes, preconiza-se o início, nos casos em que não está ainda instituído, de antileucotrienos pelo menos 3 dias antes de se iniciar o procedimento, devendo esta terapêutica ser mantida durante a dessensibilizao (31). O uso de anti-histamínicos permanece ainda controverso, sobretudo pelo risco de mascararem o início de uma reao potencialmente grave. Pelo risco associado a este procedimento, este deve ser realizado sempre sob vigilância, em hospital de dia.

Existem, publicados na literatura, diversos protocolos de dessensibilizao  aspirina em doentes com DREA que variam entre si no intervalo e no incremento de doses durante o procedimento. Os regimes atuais são variáveis, preconizando uma dose de tratamento entre 325mg a 650mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes por dia (47). As queixas gastrointestinais associadas a este tratamento, assim como o risco hemorrágico, contribuem para a baixa taxa de adesão  terapêutica crnica. A taxa de descontinuao varia entre os 15-30%, de acordo com a populao avaliada (53).

Apresenta-se na Tabela 2 exemplos de diferentes protocolos de dessensibilizao  aspirina.

Tratamento cirúrgico

A cirurgia endoscópica funcional dos seios perinasais (FESS) constitui o principal suporte cirúrgico na gestão da RSCcPN, refratária  terapêutica médica, com contraindicao ao tratamento médico, ou com efeitos adversos graves ou não toleráveis. Esta abordagem demonstra uma melhoria sintomática mais significativa na doença com polipose, quando comparada com a sem polipose (54).

Esta interveno permite a remoo dos pólipos nasais com preservao da mucosa nasal, reduzindo o risco de fibrose e osteognese associado a técnicas cirúrgicas, sobretudo às mais invasivas. Esta interveno possibilita não só um controlo da obstruo nasal, como facilita a aplicao tpica da terapêutica médica de primeira linha. No entanto, a recorrência de pólipos  comum, tendo sido encontrada em cerca de 20% dos doentes num *follow-up*

Tabela 2. Protocolos de dessensibilização à aspirina [Adaptado da referência 31]

Dia	Duração	Protocolo de 2 dias	Protocolo de 1 dia		
		Aspirina oral	Aspirina oral	Aspirina oral	Aspirina oral
Dia 1	00h00	20-40mg	20,25mg	41mg	40mg
	00h30				
	01h00				80mg
	01h30		40,5mg	81mg	
	02h00				
	02h30				160mg
	03h00	40-60mg	81mg	161mg	
	03h30				325mg
	04h00				
	04h30		162,5mg	325mg	Final protocolo
	05h00				
	05h30				
	06h00	60-100mg	325mg	Final protocolo	
	06h30				
	07h00		Final protocolo		
	07h30				
	08h00				
	08h30				
	9h00	Alta			
Dia 2	00h00	100mg			
	03h00	160mg			
	06h00	325mg			
	09h00	Final protocolo			

a 5 anos, podendo aumentar até aos 40% aos 18 meses pós-cirurgia (55,56). Estes doentes são frequentemente reintervencionados, e apresentam ainda maior risco de uso crónico ou frequente de corticoides orais (57).

Estima-se, na literatura, que doentes com RSC e DREA apresentem dez vezes mais intervenções ou reintervenções cirúrgicas do que doentes com RSC mas sem DREA.

Paralelamente, também nestes doentes o intervalo entre cirurgias parece ser menor (58).

Terapêutica biológica

Não existem terapêuticas biológicas aprovadas com indicação específica para a DREA. Tendo em conta que esta patologia surge em doentes com asma grave e/ou

RSCcPN, é natural que as opções terapêuticas estudadas até   data sejam os biológicos com indicação para estas doenças. A Tabela 3 sintetiza os principais mecanismos implicados, a evidência que os suporta e os biológicos atualmente disponíveis ou em investigação.

Uma revisão sistemática sobre o tratamento da RSCcPN demonstrou evidência na melhoria da qualidade de vida, na melhoria do olfato e na redução do tamanho dos pólipos com dupilumab, omalizumab, mepolizumab e benralizumab; diminuição dos sintomas nasais e da necessidade de cirurgia com dupilumab, omalizumab e mepolizumab; diminuição da toma de glucocorticoides com dupilumab, mepolizumab e benralizumab; e melhoria radiológica (Lund-Mackay score) com dupilumab e omalizumab (59).

Num estudo que incluiu 46 doentes com DREA sob terapêutica biológica (omalizumab 57%, dupilumab 28,5%, mepolizumab 9,5% e benralizumab 5%), os sujeitos a esta terapêutica apresentaram globalmente uma redução no tamanho médio dos pólipos nasais (Meltzer *polyp score*), do SNOT-22 e da fração exalada de óxido nítrico (FeNo) aliado a um maior controlo da asma, avaliado através do

Asthma control test (ACT) (60). No entanto, a avaliação da aquisição de tolerância a AINE é mais escassa.

O omalizumab, um anticorpo monoclonal recombinante anti-IgE, foi o primeiro biológico com eficácia comprovada na redução da polipose nasal e indução de tolerância   aspirina em doentes com diagnóstico de DREA. De acordo com os estudos publicados, foi possível a aquisição de tolerância para a aspirina em cerca de 56-62,5% dos doentes, acompanhada pela redução dos níveis urinários de LTE4 e PGD2 (61,62).

A eficácia do dupilumab, um inibidor do recetor α da IL-4 (IL-4R α), está bem estabelecida, tanto no tratamento da asma grave como da RSCcPN (63). O uso desta terapêutica biológica parece associar-se, na literatura, a um ganho de tolerância para a administração de aspirina em doentes com diagnóstico prévio de DREA. Num estudo, cerca de 57% dos doentes passaram a tolerar doses mais elevadas de aspirina, 23% dos quais em alta dose, após 6 meses de terapêutica com dupilumab, comprovada pela realização de PP oral com aspirina antes do início da terapêutica e após 24 semanas de tratamento. Para além disso, verificou-se ainda uma redução nos níveis urinários de LTE4 e PGF2,

Tabela 3. Mecanismos implicados e terapêutica biológica

Mecanismo	Evidência	Terapêutica biológica
Leucotrienos (� LTC4, LTD4, LTE4)	Elevados em doentes com DREA; associados a broncoconstrição, inflamação e polipose nasal recorrente	— (sem biológico específico aprovado; antagonistas dos leucotrienos disponíveis, ex.: montelucaste)
Ativação da via Th2 (IL-4, IL-13)	Inflamação tipo 2 documentada em polipose nasal e asma grave associadas à DREA	Dupilumab (anti-IL-4R α � bloqueio IL-4/IL-13)
Ativação de IgE	Associação com inflamação alérgica e resposta Th2	Omalizumab (anti-IgE)
Eosinofilia/IL-5	Eosinofilia periférica e tecidual frequente; papel central na polipose e asma grave	Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab (anti-IL-5 / anti-IL-5R)
Prostaglandinas (� PGE2, � PGI2; � PGD2, TXA2)	Perda de efeito protetor anti-inflamatório e broncodilatador; aumento de mediadores pr�-inflamatórios e broncoconstritores	— (sem alvo terapêutico direto nos biológicos atuais)
TSLP (alarmina epitelial)	Papel emergente na inflamação de vias aéreas tipo 2; níveis elevados em vias respiratórias	Tezepelumab (anti-TSLP) � ainda não aprovado especificamente para

DREA   Doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides

acompanhado por uma redução do tamanho dos pólipos nasais, com consequente melhoria da qualidade de vida (64).

No que diz respeito ao uso do mepolizumab em doentes com DREA, os estudos são ainda preliminares, mas parecem mostrar que a inibição da IL-5 diminui a produção de eicosanóides, ao mesmo tempo que aumenta a produção de *tight junctions*, importantes na reconstituição da camada de barreira epitelial. Para além disso, a inibição da IL-5 diminui o recrutamento e ativação dos mediadores pró-inflamatórios, como os mastócitos e os eosinófilos, com redução dos níveis urinários de PGD2 e LTE4 (65). No entanto, a sua relação com a aquisição de tolerância a AINE encontra-se ainda por estabelecer. O uso de outros fármacos anti-IL-5/IL-5R encontra-se igualmente em estudo. Em diversos estudos realizados em doentes com DREA sob mepolizumab, demonstrou-se uma melhoria no controlo da asma (ACT), assim como uma diminuição do número de exacerbações e melhoria no FEV1, aliada a uma redução dos pólipos, com melhoria na rinorreia posterior, na obstrução nasal e no olfato (66,67).

O tezepelumab, um anticorpo monoclonal anti-TSLP, demonstrou uma melhoria significativa das queixas nasais em doentes com RSCcPN, resultando na diminuição do tamanho dos pólipos, avaliada através do score de Lund-Mackay na melhoria da obstrução nasal e do olfato, do SNOT-22 e contribuindo para a redução da necessidade de cirurgia ou do uso de glucocorticóides sistémicos. A sua eficácia sobre a aquisição de tolerância a AINE em doentes com DREA ainda não foi estabelecida (68,69). A Tabela 4 indica, de forma resumida as opções terapêuticas para a DREA, realçando os principais benefícios, as indicações e algumas desvantagens de cada opção.

IMPACTO SOCIOECONÓMICO E BARREIRAS DE ACESSO

A DREA representa um desafio não apenas clínico, mas também económico. O impacto socioeconómico resulta do elevado número de consultas, do uso frequen-

te de corticóides sistémicos e da necessidade de múltiplas cirurgias endoscópicas para remoção de pólipos nasais, procedimentos que acarretam custos cumulativos para os serviços de saúde e para os próprios doentes, incluindo absentismo laboral e perda de produtividade (70,71).

Nos últimos anos, os fármacos biológicos emergiram como alternativa eficaz, sobretudo em doentes com polipose nasal extensa ou asma grave de difícil controlo. No entanto, o custo anual destes tratamentos é substancialmente superior ao da cirurgia ou da terapêutica médica convencional. Em Portugal, o acesso aos biológicos depende de critérios de elegibilidade e de reembolso definidos a nível nacional, atualmente estabelecidos para asma grave e rinosinusite crónica com polipose nasal refratária, mas ainda sem indicação formal específica para DREA (72, 73).

Estas limitações condicionam a equidade no acesso a terapêuticas biológicas e podem atrasar a sua introdução em doentes que poderiam beneficiar das mesmas. Assim, a decisão terapêutica deve integrar não apenas a eficácia clínica, mas também a avaliação de custo-benefício e a realidade dos recursos disponíveis nos serviços de saúde.

CONCLUSÃO

A doença respiratória exacerbada por AINE é uma patologia frequentemente subdiagnosticada, sendo uma causa importante de morbilidade. O seu diagnóstico é essencial, tanto para prevenir reações de hipersensibilidade à aspirina e/ou outros AINE, como para estratificar quais os doentes que podem beneficiar de outras terapêuticas, incluindo a biológica.

Com base na evidência atual, a abordagem terapêutica deve ser a evicção dos AINE inibidores da COX-1 e o controlo médico da asma e da RSC como primeira linha. Nos casos refratários, a cirurgia endoscópica funcional dos seios perinasais deve ser ponderada para reduzir a carga polipoide e melhorar a eficácia da terapêutica tópica. Na presença de recorrência ou doença persistente, considera-se a dessensibilização à aspirina, sobretudo

Tabela 4. Opções na abordagem terapêutica da doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (DREA)

		Indicações	Benefícios	Desvantagens
Terapêutica médica	Tratamento da asma e RSCcPN – de acordo com guidelines [38,39]	Asma e RSCcPN	Prevenção das exacerbações. Melhoria dos scores de sintomas e qualidade de vida. Prevenção do declínio da função pulmonar. Prevenção dos efeitos adversos da medicação em altas doses. Redução da morbimortalidade e do impacto socioeconómico.	Terapêutica de manutenção diária. Necessidade de adesão e cumprimento terapêutico. Doenças crónicas.
	Antileucotrienos	Adjuvante ao tratamento. Dessensibilização à AAS.	Diminuição da gravidade dos sintomas de asma/RSC.	Baixa concordância nos estudos. Efeitos adversos neuropsiquiátricos.
	Dieta pobre em salicilatos	Adjuvante ao tratamento. Agravamento com alimentos ricos em salicilatos.	Melhoria sintomas na RSC/DREA.	Difícil adesão.
Terapêutica cirúrgica		RSCcPN	RSCcPN refratária à terapêutica médica. Contraindicação ao tratamento médico, efeitos adversos graves ou não toleráveis.	Riscos cirúrgicos. Recorrência de pólipos.
Dessensibilização à AAS		DREA	Melhoria da qualidade de vida. Redução de sintomas nasais e brônquicos. Redução da recidiva de pólipos. Supressão PGD2	Risco hemorrágico. Efeitos CV/GI. Não pode ser realizada durante a gravidez.
Terapêutica biológica	Omalizumab	Asma e RSCcPN	Redução da polipose nasal. Indução de tolerância à aspirina.	Sem indicação formal na DREA.
	Dupilumab	Asma e RSCcPN	Redução da polipose nasal. Indução de tolerância à aspirina. Redução nos níveis urinários de LTE4 e PGF2.	Sem indicação formal na DREA. Doença da superfície ocular.
	Mepolizumab	Asma e RSCcPN	Diminuição da produção de eicosanóides Reconstituão da camada de barreira epitelial. Diminui o recrutamento de mastócitos e eosinófilos.	Sem indicação formal na DREA. Aquisição de tolerância a AINE não esclarecida.
	Outros anti-IL 5	Asma		Sem aprovação na RSCcPN ou DREA.
	Tezepelumab	Asma e RSCcPN		Sem aprovação na DREA.

quando há múltiplas recidivas polipoides ou necessidade frequente de corticoides orais. Em doentes selecionados, particularmente com polipose nasal extensa ou asma grave de difícil controlo, as terapêuticas biológicas emergem como opção de segunda linha, nomeadamente dupilumab, omalizumab, inibidores da IL-5 ou da TSLP, que demonstram benefício no controlo da inflamação Th2.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Sofia Ferreira  0000-0002-0920-1779

Gonçalo Martins  0009-0000-8692-5394

Elisa Pedro  0000-0002-1242-3524

Joana Cosme  0000-0002-2144-3236

Autor correspondente

Gonçalo Santiago Martins 

Serviço de Imunoalergologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria

Hospital Santa Maria, Lisboa, Portugal

Avenida Professor Egas Moniz, Lisboa

1649-035 Lisboa

E-mail: martins48050@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiura K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int* 2019;68:289-95. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001.
2. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7:45. doi: 10.3390/medsci7030045.
3. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013;33:147-61. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.002.
4. Dominas C, Gadkaree S, Maxfield AZ, Gray ST, Bergmark RW. Aspirin-exacerbated respiratory disease: A review. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2020;5:360-7. doi: 10.1002/lio2.387.
5. Cardet JC, White AA, Barrett NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:208-13. doi: 10.1016/j.jaip.2013.12.003.
6. Kowalski ML, Agache I, Bavek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019;74:28-39. doi: 10.1111/all.13599.
7. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;4:565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reltsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;Suppl. 29:I-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
9. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: Chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J*. 2014;7:25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25.
10. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:779-85. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.044.
11. Kim SH, Sanak M, Park HS. Genetics of hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:177-94. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.003.
12. Kowalski ML, Asero R, Bavek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32. doi: 10.1111/all.12260.
13. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1(5949):67-9. doi: 10.1136/bmj.1.5949.67.
14. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20. doi: 10.1111/j.1365-2222.1988.tb02838.x.
15. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasińska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: Studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:255-60. doi: 10.1159/000076832.
16. Laidlaw TM, Boyce JA. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:195-210. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.006.
17. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood* 2012;119:3790-8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384826.
18. Mitsui C, Kajiura K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with

- aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:400-11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.041.
19. O'Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F2 after aspirin challenge supports mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:421-32. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70167-7.
20. Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, et al. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56:1061-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2001.00913.x.
21. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D2 (PGD2) metabolites. *Allergol Int* 2012;61:393-403. doi: 10.2332/allergo-int.11-RA-0403.
22. Mitsui C, Kajiwara K, Ono E, Watai K, Hayashi H, Kamide Y, et al. Analysis of basophil activation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1162-4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.036.
23. Badrani JH, Doherty TA. Cellular interactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:65-70. doi: 10.1097/ACI.0000000000000712.
24. Choi Y, Lee DH, Trinh HKT, Ban GY, Park HK, Shin YS, et al. Surfactant protein D alleviates eosinophil-mediated airway inflammation and remodeling in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2019;74:78-88. doi: 10.1111/all.13458.
25. Choi Y, Lee Y, Park HS. Which factors associated with activated eosinophils contribute to the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease? *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:320-9. doi: 10.4168/aair.2019.11.3.320.
26. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1566-75.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020.
27. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Garofalo D, Lai J, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015;195:3537-45. doi: 10.4049/jimmunol.1500905.
28. Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoide2 expression and resistance to prostaglandin E2 in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:34-40. doi: 10.1165/rncmb.2014-0486OC.
29. Eastman JJ, Cavagnero KJ, Deconde AS, Kim AS, Karta MR, Broide DH, et al. Group 2 innate lymphoid cells are recruited to the nasal mucosa in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:101-8.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.023.
30. Steinke JW, Liu L, Huyett P, Negri J, Payne SC, Borish L. Prominent role of IFN-gamma in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:856-65.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.001.
31. Stevens WW, Jerschow E, Bspit AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, 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 & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:827-44. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.043.
32. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x.
33. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res* 2015;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160.
34. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clinical and Experimental Allergy* 2013;43:874-80. doi: 10.1111/cea.12110.
35. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:420-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60465-6.
36. Hagan JB, Laidlaw TM, Divekar T, O'Brien EK, Kita H, Volcheck GW, et al. Urinary leukotriene E4 to determine aspirin intolerance in asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:990-7.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.004.
37. Celejewska-Wójcik N, Mastalerz L, Wójcik K, Nieckarz R, Januszek R, Hartwich P, et al. Incidence of aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and diagnostic value of urinary leukotriene E4. *Pol Arch Int Med* 2012;122:422-6. doi: 10.20452/pamw.1379.
38. Divekar R, Hagan J, Rank M, Park M, Volcheck G, O'Brien E, et al. Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 Jul-Aug;4(4):665-70. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.004.
39. Hopkins C, Browne J, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict?. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(4): 555-61.] doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.004.
40. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024.
41. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
42. Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, et al. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial

- hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:64-70. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00797.x.
43. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska EWA, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14. doi: 10.1164/ajrccm.165.1.2010080.
 44. Hare LG, Woodside JV, Young IS. Dietary salicylates. *J Clin Pathol* 2003;56:649. doi: 10.1136/jcp.56.9.649.
 45. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: The low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:38591. doi: 10.1002/alr.21677.
 46. Sowerby LJ, Rotenberg BW, Skanes AC, Wright ED. Dietary salicylates and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: Results of a pilot study. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e10-4. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4122.
 47. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of benefit with aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:735-47. doi: 10.1016/j.iac.2016.06.011.
 48. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:571-8. doi: 10.1007/s00405-012-2048-x.
 49. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term clinical outcomes of aspirin desensitization with continuous daily aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:280-6. doi: 10.1177/1945892418770260.
 50. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:245-52. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031.
 51. Jerschow E, Edin ML, Chi Y, Hurst B, Abuzeid WM, Akbar NA, et al. Sinus surgery is associated with a decrease in aspirin-induced reaction severity in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1580-8. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.014.
 52. James AH. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008 Jan;63:49-57. doi: 10.1097/OGX.0b013e31815e8731.
 53. Laulajainen-Hongisto A, Turpeinen H, Vento SI, Numminen J, Sahlman J, Kauppi P, et al. High discontinuation rates of peroral ASA treatment for CRSwNP: A real-world multicenter study of 171 N-ERD patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3565-74. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.063.
 54. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016;54:117-28. doi: 10.4193/Rhino16.023.
 55. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:2459-65. doi: 10.1002/lary.20653.
 56. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017;127:550-5. doi: 10.1002/lary.26391.
 57. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1061-70. e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
 58. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CHJ, Malmberg CHO. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:209-14. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62468-4.
 59. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022 Apr;149(4):1286-95. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.009.
 60. D'Souza GE, Nwagu U, Barton B, Unsal AA, Rabinowitz MR, Rosen MR, et al. Outcomes of aspirin exacerbated respiratory disease patients treated with aspirin desensitization and biologics. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022 Mar;12(3):306-9. doi: 10.1002/alr.22900.
 61. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1488-98. doi: 10.1164/rccm.201906-1215OC.
 62. Quint T, Dahm V, Ramazanov D, Arnoldner MA, Kurz H, Janik S, et al. Omalizumab-induced aspirin tolerance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease patients is independent of atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:506-16. e6. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.050.
 63. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, 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* 2019;394:1638-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 64. Schneider S, Poglitsch K, Morgenstern C, Quint T, Gangl K, Sinz C, et al. Dupilumab increases aspirin tolerance in NSAID-exacerbated respiratory disease. *Eur Respir J* 2023;61:2201335. doi: 10.1183/13993003.01335-2022.

65. Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, Hacker J, Sohail A, Taliaferro F, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:574-84. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.043.
66. Tepetam FM, Özden Ş, Kılıç FK, Örçen C, Yakut T. Does NSAID exacerbated respiratory disease (N-ERD) accompanying severe asthma affect biological treatment response? Efficacy of omalizumab and mepolizumab in N-ERD. *World Allergy Organ J.* 2023 Sep 23;16(9):100817. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100817. Erratum in: *World Allergy Organ J* 2024 Jan 18;17(2):100861. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100861.
67. 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 May-Jun; 6(3):1045-7. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.038.
68. Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, Han JK, Martin N, Israel E, et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy* 2023 Sep 4;16:915-32. doi: 10.2147/JAA.S413064. Erratum in: *J Asthma Allergy* 2023 Sep 27;16:1053-4. doi: 10.2147/JAA.S441410.
69. Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mulloj J, et al. WAYPOINT study investigators. Tezepelumab in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med* 2025 Mar 27;392(12):1178-88. doi: 10.1056/NEJMoa2414482.
70. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology* 2020;58(3):213-7. doi:10.4193/Rhin19.468.
71. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy* 2021;14:127-34. doi:10.2147/JAA.S290424 Dove Medical Press.
72. INFARMED, I.P. Relatório Público de Avaliação – Dupixent (dupilumab). Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS); Decisão de deferimento em 28012022.
73. INFARMED, I.P. Relatório Público de Avaliação – Nucala (mepolizumab). Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS); decisão 19032024.