



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO JOSÉ PEREIRA DE SÁ COUTO

***ASMA EXACERBADA POR AINEs:
FISIOPATOLOGIA E O PAPEL DA TERAPÊUTICA MONOCLONAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
ANA MARIA PEGO TODO-BOM FERREIRA DA COSTA
ANABELA MOTA PINTO

MAIO 2020



**UNIVERSIDADE DE
COIMBRA** FACULDADE
DE
MEDICINA

**ASMA EXACERBADA POR AINEs:
FISIOPATOLOGIA E O PAPEL DA TERAPÊUTICA MONOCLONAL**

João José Pereira de Sá Couto

Aluno do 6º Ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Ana Maria Pego Todo-Bom Ferreira da Costa

**Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra**

Anabela Mota Pinto

Professora Catedrática na Universidade de Coimbra

joaocouto090396@gmail.com

Índice

1. Resumo	5
a. Introdução:.....	5
b. Material e Métodos:	5
c. Resultados.....	5
d. Discussão e Conclusão	6
e. Palavras-chave	7
Abstract	7
2. Introdução	9
3. Materiais e Métodos	10
4. Fisiopatologia da Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios Não Esteroides	10
a. Inibição da COX-1/Desregulação COX-2.....	14
b. Desregulação na produção de Leucotrienos.....	15
c. Papel do IFN- γ	16
d. Papel da IL-4.....	17
e. Resposta Th2/Th1-like.....	18
f. A importância das plaquetas aderentes a leucócitos.....	18
g. Lipoxinas e AERD.....	19
h. Alarminas (IL-25, IL-33, TSLP) e a Prostaglandina D ₂ na AERD.....	21
i. IgE específicas, TSST-1, SAA, SAB como possíveis fatores relacionados com AERD. 23	
5. Tratamento na Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios não-Esteroides e a terapêutica com anticorpos monoclonais	25
a. Omalizumab (Anticorpo anti-IgE):.....	29
b. Mepolizumab (anticorpo anti - IL-5).....	30
c. Dupilumab (anticorpo anti-IL-4R α).....	31
d. Benralizumab (anticorpo anti-IL-5R α)	32
6. Discussão e Conclusão	36
7. Agradecimentos	44
Bibliografia:	45

1. Resumo

- a. Introdução:** A asma é uma patologia clínica definida habitualmente como um distúrbio inflamatório das vias aéreas, quase sempre associada a hiperreatividade brônquica, caracterizando-se por episódios recorrentes de pieira, dispneia, opressão torácica e tosse, sintomas estes que poderão ser de predomínio matinal e/ou vespertino. Tal como inúmeras outras doenças conhecidas, esta pode ser dividida tendo em conta os seus diferentes fenótipos, entre os quais a Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios Não Esteroides. Esta entidade clínica, definida pela tríade de asma brônquica, pólipos nasais e intolerância aos anti-inflamatórios não-esteroides, designa-se também Tríade de Samter e, mesmo não sendo dos fenótipos de asma mais predominantes na população em geral, os seus episódios de agudização e a grande morbidade a curto e longo prazo – bem como o impacto interpessoal e socioeconómico –, torna a compreensão da sua fisiopatologia fulcral o que deverá, por sua vez, abrir novas portas a tratamentos inovadores, cada vez mais específicos e eficazes, como a terapia com recurso a anticorpos monoclonais.
- b. Material e Métodos:** Foi feita uma revisão de bibliografia publicada entre os anos de 1998 e 2019, com consulta de múltiplas bases de dados como “*Index*”; “*Clinical Key*”; “*UpToDate*”; “*PubMed*”, utilizando palavras-chave tais como: “*Asthma*”; “*Aspirin Intolerance*”; “*Drug Hypersensitivity*”; “*Drug Therapy*”; “*Monoclonal antibodies*”; “*Nasal Polyps*” “*Respiratory Hypersensitivity*”; “*Physiopathology*”; “*Samter’s Triad*” e “*Widal’s Triad*”, com recurso a alguns filtros de pesquisa, como o *free full text* e a data das publicações. Numa primeira leitura dos *abstract* dos artigos recolhidos, seguida de uma leitura integral dos mesmos, foi preparada uma reorganização da informação de acordo com a abordagem das temáticas estudadas ao longo deste trabalho.
- c. Resultados:** Ao longo desta dissertação é apresentada uma visão geral dos mecanismos fisiopatológicos reconhecidos pela comunidade científica envolvidos na AERD e a sua contribuição para o quadro sintomatológico observado nos doentes. É também abordado o possível papel da terapêutica com recurso a anticorpos monoclonais, os benefícios que estes trazem para o tratamento da AERD, bem como os possíveis efeitos adversos associados aos mesmos. Atualmente reconhece-se a AERD como um conjunto de desregulações ao nível da COX-1/COX-2, da produção de leucotrienos, da influência de citocinas pro-inflamatórias como o IFN- γ e a IL-4, associada à produção de leucotrienos por plaquetas aderentes a leucócitos e à diminuição da concentração de lipoxinas circulantes. Enquanto que existem múltiplas terapêuticas médicas e cirúrgicas

passíveis de serem utilizadas nos doentes com AERD, estas revelam-se ser muitas vezes ineficazes ou associadas a efeitos adversos que impedem a sua praticabilidade. Apesar do seu uso *off-label*, a terapêutica com anticorpos monoclonais oferece um tratamento mais personalizado para o doente, com maior potencial de se revelar eficaz no controlo sintomático e na diminuição de exacerbações, permitindo uma melhoria da qualidade de vida e uma redução da morbilidade associada a esta patologia, devendo ser considerada sempre que as restantes terapêuticas farmacológicas forem esgotadas.

d. Discussão e Conclusão: Concluiu-se que a AERD resulta de uma interação entre múltiplos mecanismos fisiopatológicos, sendo necessário entender as relações entre si e as alterações que provocam na homeostasia do corpo humano. A AERD resulta de uma inibição da COX-1 e desregulação da COX-2, de uma produção anómala de leucotrienos, por influência de citocinas como o IFN- γ , a IL-4, a IL-5, IL-24, IL-33, TSLP, que irão determinar uma resposta inflamatória com características Th2/Th1. A ação da PgD₂ libertada durante a desgranulação dos mastócitos, a conversão da LTA₄ para LTC₄ por parte das plaquetas aderentes a leucócitos e a produção diminuída de lipoxinas, contribuem igualmente para o quadro clínico e achados laboratoriais tipicamente observados nestes doentes. Apesar da compreensão destes mecanismos fisiopatológicos, ainda não é completamente entendido o porquê destas desregulações surgirem nos doentes com AERD, sendo especulado o papel de polimorfismos genéticos e/ou interações ambientais, obrigando a um contínuo esforço da comunidade científica para melhor entender esta patologia. A terapêutica com recurso a anticorpos monoclonais permite um tratamento mais personalizado e dirigido aos doentes com AERD, verificando-se que mesmo no seu uso *off-label* estes estão associados a uma melhoria significativa da qualidade de vida, com redução do número de exacerbações, dos sintomas associados e, igualmente importante, permite a redução da dose de corticosteroides que muitos destes doentes tomam de forma crónica. A aparente ausência de efeitos adversos, para além das possíveis reações anafilactóides e/ou de anafilaxia descritas para estes anticorpos monoclonais, pode não significar que sejam mais seguros que os restantes, mas que sim que sejam necessários mais estudos que averiguem não só a sua eficácia no tratamento da AERD, mas também os efeitos adversos da sua administração a curto e longo prazo, bem como a sua viabilidade em termos de custo-benefício como linha principal de tratamento desta patologia.

- e. **Palavras-chave:** Asma; Asma induzida por Aspirina; Anticorpos monoclonais; Fisiopatologia; Hipersensibilidade a drogas; Hipersensibilidade imediata; Hipersensibilidade Respiratória; Pólipos Nasais.

Abstract

a. **Introduction:** Asthma is a clinical pathology defined as an inflammatory disease usually associated with bronchial hypersensitivity and characterized by recurrent episodes of wheezing, dyspnea, chest oppression and cough. These symptoms can be more predominant during the morning and/or during the evening. As it happens with another pathologies, Asthma can be divided in different phenotypes, one of them being the Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. This disease is defined by the following triad: bronchial asthma, nasal polyps and intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs, can be also designated as Samter Triad. This phenotype, while not being very predominant in the general population, brings a strong impact socioeconomically and at a personal and interpersonal level, thus, it is extremely important for the scientific community to be able to fully understand its pathophysiology as this will allow for the discovery of newer, more specific and effective treatments. One of these newer modalities of treatment is the use of monoclonal antibodies in AERD.

b. **Materials and Methods**

A review of the literature published between the years of 1998 and 2019 was performed by consulting multiple data banks available online such as “*Index*”; “*Clinical Key*”; “*UpToDate*”; “*PubMed*” and using keywords as follows: “*Asthma*”; “*Aspirin Intolerance*”; “*Drug Hypersensitivity*”; “*Drug Therapy*”; “*Monoclonal antibodies*”; “*Nasal Polyps*”; “*Respiratory Hypersensitivity*”; “*Physiopathology*”. During this research some filters were used, such as *free full text* and date of publication, to narrow down the articles best suited for the purpose of this review. The selection of the articles needed consisted on a first reading of the abstracts of the articles found, followed by a full reading of the articles chosen, reorganizing them in accordance to the subjects addressed during this review.

c. **Results:** During this review it is shown a general view of the pathophysiological mechanisms recognized by the scientific community as being involved in AERD, their contribution for the symptoms observed on the patients and the role and benefits of monoclonal antibody therapies in AERD, without forgetting their possible adverse effects. AERD is currently recognized as a disorder of COX-1/COX-2 enzymes and their substrates, also associated to an abnormal production of leukotrienes, under the influence of an increased production and release of pro-inflammatory cytokines, such as the IFN- γ and IL-4, supported

by the additional release of leukotrienes by leukocyte-adherent platelets and diminished total concentration of lipoxins in patients with AERD. While there are several medical and surgical modalities of treatment recommended for AERD, monoclonal antibodies, used off-label, offer a more specific therapy for the patients, with a greater potential of being truly effective in reducing the severity of symptoms and number of exacerbations, allowing for a better quality of life and diminished morbidity associated with this disease. So, when all other pharmacological treatments are ineffective, this form of treatment should be considered.

d. Discussion and Conclusion: Concluding, AERD results of an interaction between multiple pathophysiological mechanisms that needs to be understood as a whole and their impact on the regular homeostasis of the human body. This pathology results of an inhibition of the COX-1 enzyme and deregulation of COX-2 associated with an abnormal upregulated synthesis of leukotrienes under the influence of cytokines such as IFN- γ , a IL-4, a IL-5, IL-24, IL-33, TSLP, which will lead to an inflammatory response with Th2/Th1 characteristics, where the action of PgD₂ released during mast cells degranulation, conversion of LTA₄ to LTC₄ by leukocytes-adherent platelets and diminished total concentration of lipoxins, all contribute for the clinical presentation and laboratorial findings observed in AERD patients. While these mechanisms are relatively well known, the reason behind their occurrence isn't fully understood, being speculated the existence of genetic polymorphisms and/or environmental factors behind them. So, a constant effort by the scientific community is necessary to better understand this disease. Monoclonal antibody therapies allow for a more personalized therapy directed to patients with AERD and while being used off-label in this pathology, studies have shown an increase in quality of life, reduction of the number of exacerbations, diminished reported symptoms and, equally important, a reduction of the corticosteroid's dose that most of the patients are chronically taking. With almost no side effects besides the risk of anaphylaxis and anaphylactoid reactions described for the classes of monoclonal antibodies used in AERD, this might not mean that they are safer than other classes of monoclonal antibodies, but that there is, most certainly, a need for more studies to ascertain their efficacy, side effects of its administration at short and long term and their viability in terms of cost-benefit ratio as a main therapy in this disease.

- e. **Keywords:** Asthma; Aspirin Intolerance; Drug Hypersensitivity; Drug Therapy; Monoclonal antibodies; Nasal Polyps; Respiratory Hypersensitivity; Physiopathology.

2. Introdução

A asma exacerbada por Anti-Inflamatórios Não Esteroides, também designada na literatura por Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease – AERD*), Tríade de Samster, Tríade de Widal, ou Asma Induzida pela Aspirina (AIA) corresponde a um dos fenótipos de asma que, mesmo não sendo dos mais frequentes, associa-se a um impacto pessoal e morbidade bastante significativos tanto a curto como a longo prazo.

Reconhecendo-se a asma habitualmente como um distúrbio inflamatório das vias aéreas que se encontra frequentemente associada hiperreatividade brônquica e episódios recorrentes de pieira, dispneia, opressão torácica e tosse que poderá ser de predomínio matinal e/ou vespertino, a AERD conjuga em si um quadro clínico de asma crónica severa, normalmente associada a rinosinusite crónica com pólipos nasais, sendo esta sintomatologia exacerbada pela toma de aspirina^[1-3] ou outros fármacos inibidores da COX-1, um mecanismo inerente a vários anti-inflamatórios não-esteroides atualmente prescritos^[4].

Estima-se que esta patologia afete cerca de 0,3% a 0,9% da população, sendo que, a prevalência aumenta para um intervalo entre 3% a 20% dentro da população de doentes com asma e entre 30% a 40% na população de doentes com rinosinusite crónica associada a pólipos nasais^[1]. Estima-se ainda que cerca de 60% a 80% dos doentes com AERD, apresentam também rinosinusite crónica associada a pólipos nasais^[2].

As estratégias terapêuticas atuais passam pelo controlo da asma seguindo as normas mais recentes da *Global Initiative for Asthma*, com recurso a corticosteroides inalados ou orais – dependendo da resistência ou severidade das exacerbações –, a evicção do uso de AINEs e o recurso à dessensibilização^[5]. Não sendo sempre eficazes, os planos terapêuticos atuais também integram antagonistas dos recetores de leucotrienos como por exemplo o montelucaste, inibidores da 5-Lipoxigenase e mais recentemente, usados de modo *off-label*, anticorpos monoclonais como o Mepolizumab (anti-IL-5), Dupilumab (anti-IL-4R α) e o Omalizumab (anti-IgE)^[5,6].

Assim sendo, com este trabalho, é proposto realizar-se uma revisão geral dos mecanismos fisiopatológicos conhecidos, que se encontram por detrás do quadro clínico característico da AERD bem como a importância das novas modalidades

terapêuticas representadas pela terapia biológica como alternativas eficazes a modalidades terapêuticas mais tradicionais.

Os novos horizontes terapêuticos abertos pela terapia biológica e a possibilidade de intervir em novos alvos e *pathways* envolvidos na fisiopatologia da AERD, irá permitir, num futuro próximo, uma redução da morbidade e uma melhoria da qualidade de vida dos doentes pela mesma afetados.

3. Materiais e Métodos

Durante a elaboração desta dissertação foi realizada uma revisão de bibliografia publicada entre os anos de 1998 e 2019, com consulta de múltiplas bases de dados como “*Index*”, “*Clinical Key*”, “*UpToDate*”, “*PubMed*”, utilizando palavras-chave tais como: “*Asthma*”; “*AERD*”; “*Aspirin*”; “*Chronic Rhinosinusitis*”; “*Hypersensitivity*” “*Monoclonal antibodies*”; “*Nasal Polyposis*”; “*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*”; “*Pathophysiology*”; “*Samter’s Triad*”; “*Widal’s Triad*”, bem como usados alguns filtros de pesquisa, como o *free full text* e a data das publicações, de maneira a aumentar a relevância dos artigos encontrados para a realização desta dissertação. A seleção dos mesmos consistiu numa primeira leitura dos *abstract* dos artigos recolhidos, verificando-se se abrangiam as temáticas a serem abordadas nesta dissertação e, posteriormente, numa leitura integral dos artigos, reorganizando-se de acordo com a ordem de abordagem das temáticas desenvolvidas ao longo deste trabalho.

4. Fisiopatologia da Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios Não Esteroides.

O primeiro caso de uma reação de hipersensibilidade associada aos AINEs foi descrito em 1902. No entanto, é apenas em 1922 com Fernand Widal que, durante uma prova de provocação oral com aspirina, este verificou a ocorrência de hiperreatividade brônquica, rinossinusite associada a pólipos nasais e urticária, obtendo os mesmos resultados posteriormente, usando outro AINE (a antipirina), descrevendo assim pela primeira vez a associação entre a toma de AINEs e o aparecimento de asma e polipose nasal, definindo-se assim a tríade de hipersensibilidade a AINEs, asma e pólipos nasais como tríade de Widal. Será, no entanto, apenas com as pesquisas de Max Samter em 1968 que esta entidade clínica começa a ser reconhecida pela comunidade médica.^[7]

A Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios Não Esteroides trata-se de uma reação de Hipersensibilidade não imunológica, ou seja, uma reação onde não é usual nem típica a presença de uma IgE específica para a ocorrência de uma reação de

hipersensibilidade^[8], mas que antes resulta de anomalias na metabolização do Ácido Araquidónico e na biossíntese dos seus produtos. De facto, a metabolização do Ácido Araquidónico (Fig. 1), poderá seguir duas vias: a via da ciclooxygenase, onde as enzimas ciclooxygenase-1 (COX-1) e ciclooxygenase-2 (COX-2) irão dar origem aos seguintes metabolitos finais: Prostaglandina E₂ (PGE₂), Pgd₂, Pgf_{2α}, prostaciclina (PGI₂) e o tromboxano A₂ (TxA₂), e a via da lipooxygenase, onde a principal enzima 5-lipooxygenase dá origem aos leucotrienos, ácido hidro-peroxi-eucosa (HPETE) e ácido hidroxi-eucosa-tetraenóico (HETE).^[9]

É importante lembrar que leucotrienos como os leutrienos C₄, D₄ e E₄ são vasoconstritores potentes com um papel importante a nível da função respiratória, induzindo broncoespasmo, um aumento da permeabilidade vascular e uma alteração marcada do processo de *remodeling* das vias aéreas associada à asma. ^[9,10]

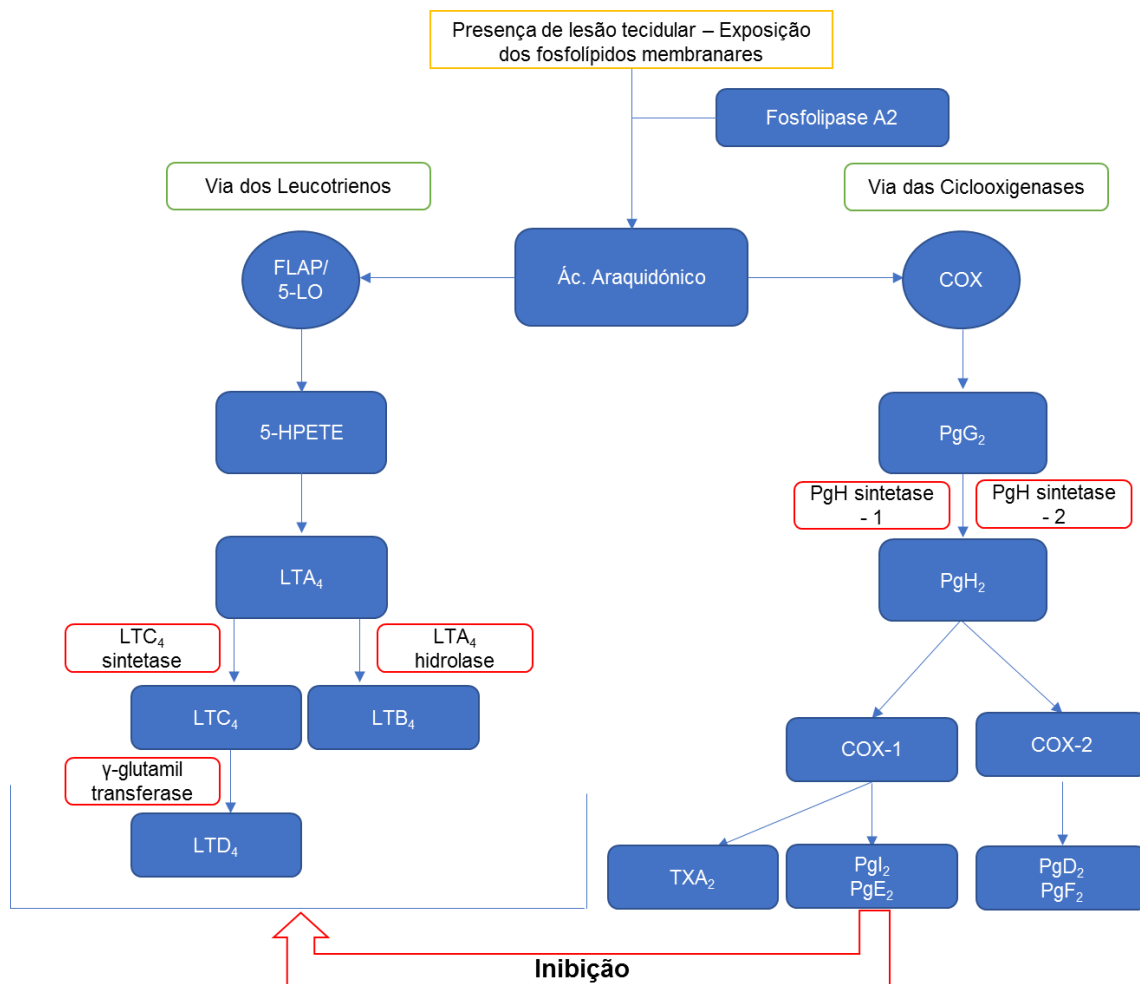


Figura 1 - Via do Ácido Araquidónico e interações entre a via das ciclooxygenases e a via dos leucotrienos (Adaptado de *Samter's Triad: State of the Art.*¹⁾

Reconhece-se atualmente que as anomalias na biossíntese dos metabolitos do ácido araquidónico resultam maioritariamente de inibição e/ou anomalias da via das

ciclooxigenases por administração de AINEs não seletivos, associadas a um aumento de expressão das enzimas da via das lipooxigenases, a nível dos tecidos da mucosa nasal e brônquica. O bloqueio na progressão pela via das ciclooxigenases associado a anomalias na expressão das COXs dá origem a alterações da metabolização do ácido araquidónico que se traduz por um *switch* para a via da lipooxigenases (Fig. 2) onde se verifica uma expressão aumentada das enzimas desta via, havendo uma produção excessiva de leucotrienos que, como se verificou anteriormente, vão ter um forte impacto no processo de *remodeling* das vias aéreas, onde a inflamação eosinofílica crónica exacerbada provoca alterações epiteliais, hipersecreção mucosa, espessamento do músculo liso, alterações vasculares e neurais e, por fim, fibrose com alterações das vias aéreas a longo prazo. Isto implica uma diminuição da função respiratória, uma necessidade de administração sistémica de corticosteroides em doentes com agudizações e dificuldades no controlo da sintomatologia (Tabela 1) e um risco significativo de exacerbações potencialmente fatais.^[8]

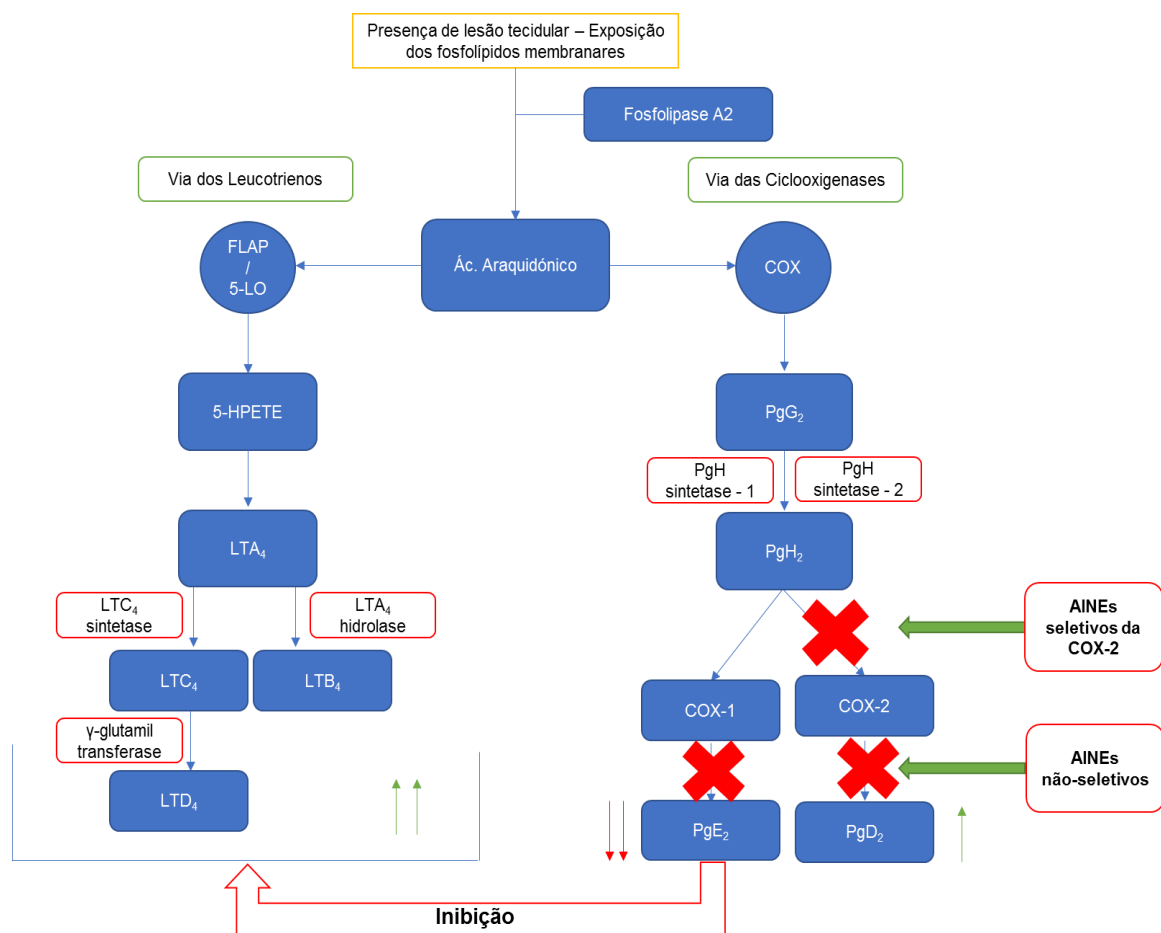


Figura 2 - Vias do Ácido Araquidónico e *Switch* fisiopatológico da via das ciclooxigenases para a via dos leucotrienos na AERD. (Adaptado de *Samter's Triad: State of the Art.*¹⁾

Tabela I - Manifestações Clínicas da AERD. (Adaptado de *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Current topics and trends*.²⁷)

Manifestações respiratórias (42% - 88%)	Outras manifestações (8%-20%)		
	Cutâneas (10% - 20%)	Gastrointestinais (18%)	Outras (8%-15%)
Rinorreia e/ou gotejamento pós-nasal; Congestão nasal; Hiposmia/anosmia; Sinusite; Dispneia/Tosse/Pieira Broncoespasmo; Laringospasmo.	<i>Flushing</i> ; Prurido; <i>Rash</i> ; Urticária; Angioedema;	Náusea; Vômitos; Diarreia;	Conjuntivite; Cefaleias; Hipotensão; Perda de Consciência.

Tabela II – Critérios sugestivos de Diagnóstico de AERD (Adaptado de *Aspirin or Other Nonsteroidal Inflammatory Agent Exacerbated Asthma*.⁸)

Critérios sugestivos de Diagnóstico de AERD ¹
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de patologia respiratória alta e/ou baixa até 4 horas após a ingestão de AINEs; • Rinossinusite crónica; • Pólipos nasais; • Leucograma com eosinofilia (6% ou >300/mL); • Aparecimento de sintomatologia respiratória após os 20 anos de idade.

¹ A presença de pelo menos 4 dos critérios supracitados, mesmo sem antecedentes de exacerbações associadas à toma de AINEs, é suficiente para o diagnóstico.^[8] Os achados encontrados podem ser influenciados por terapias médicas ou cirúrgicas prévias, como a administração de corticosteroides.^[8] Estes critérios devem ser utilizados para reforçar a suspeita diagnóstica e não como critérios absolutos de diagnóstico.^[8]

No entanto, e com as constantes investigações que se realizam para tentar melhor compreender a fisiopatologia desta entidade clínica, são encontrados múltiplos fatores com papéis preponderantes na clínica e nas alterações laboratoriais observadas na Asma Exacerbada por AINEs, que permitem estabelecer alguns critérios que sugiram este diagnóstico (Tabela 2), sendo estes mecanismos abordados de seguida.

a. Inibição da COX-1/Desregulação COX-2.

Provavelmente o mecanismo mais precocemente proposto e aquele que mais será usado para explicar as alterações base desta entidade clínica, será a inibição da COX-1 acompanhada de uma desregulação da expressão da COX-2, enzimas da via das ciclo-oxigenases. Verifica-se que com a inibição da COX-1 ocorre uma diminuição na PgE₂ circulante, que atua como um “travão” na produção de leucotrienos C₄, D₄ e E₄, bem como na libertação pelos mastócitos de outros mediadores inflamatórios.^[11] No entanto, sabe-se também que a produção de PgE₂ está diretamente influenciada pela coexistência de um processo inflamatório que induza um aumento da expressão de COX-2 bem como de PgE₂ sintetase 1.^[12] O que se acaba por verificar nos doentes com Asma Exacerbada por AINEs é uma diminuição anómala da expressão de COX-2 nos tecidos da mucosa nasal e a nível brônquico, fazendo com que qualquer produção de PgE₂ esteja dependente da COX-1 destes mesmos tecidos. Assim sendo, uma inibição por AINEs não seletivos da enzima COX-1 provoca uma diminuição marcada da produção de PgE₂ e a retirada deste “travão” sobre a via das lipoxigenases.^[2,12] Verifica-se que doentes com rinosinusite crónica associada a pólipos nasais sensibilizados aos AINEs apresentam uma diminuição da expressão de COX-2 e, conseqüentemente, uma diminuição marcada da produção de PgE₂. No entanto, esta alteração pode não ser específica, verificando-se o mesmo em doentes com rinosinusite crónica com pólipos nasais mas tolerantes aos AINEs, uma vez que se trata de igual forma de um processo inflamatório crónico. Isto reflete a existência de uma anomalia nos processos de inibição/término da resposta inflamatória,^[2] apoiada por estudos que demonstram uma marcada diminuição da expressão de COX-2 mRNA a nível da mucosa e pólipos nasais de doentes com AERD.^[13] Verifica-se uma diminuição da expressão do recetor E-prostanóide do subtipo 2, através do qual a maioria dos efeitos anti-inflamatórios da PgE₂ se materializam (inibição da 5-lipooxigenase, inibição da ativação de mastócitos e de plaquetas), permitindo assim uma reação inflamatória muito mais marcada.^[2] Apesar de ser um marcador importante na fisiopatologia da Asma Exacerbada por AINEs, este

mecanismo isolado pode não ser suficiente para explicar todas as alterações típicas desta doença.

b. Desregulação na produção de Leucotrienos.

Tal como se verificou anteriormente, associada a uma expressão anómala das enzimas da via das ciclooxigenases a nível da mucosa nasal e brônquica, também ocorrem anomalias associadas à via das lipooxigenases. Nos doentes com Asma Exacerbada por AINEs pode-se observar um aumento da expressão das enzimas 5-lipo-oxigenase e leucotrieno C₄ sintetase, que resultam numa produção excessiva de leucotrienos. Isto é passível de ser comprovado através da realização de lavados bronqueoalveolares e da quantificação do Leucotrieno E₄ urinário, aumentados de forma basal quando comparados com populações controlo e após prova de provocação com AINEs.^[14,15] As enzimas 5-Lipo-oxigenase e Leucotrieno C₄ sintetase são produzidas essencialmente por populações de mastócitos e eosinófilos infiltrativos da mucosa nasal e brônquica. O primeiro metabolito resultante da via das lipooxigenases será o LTC₄, rapidamente convertido em LTD₄, sendo este por fim transformado no metabolito mais estável, o LTE₄, detetável a nível urinário e das secreções respiratórias. Os metabolitos, por sua vez, podem-se ligar a recetores de leucotrienos: CysLT₁ e CysLT₂.^[6] Os metabolitos LTC₄, LTD₄ apresentam igual afinidade para o recetor CysLT₂, enquanto que o metabolito LTD₄ apresenta maior afinidade para o recetor CysLT₁.^[6] O LTE₄ não apresenta grande afinidade para nenhum dos recetores.^[6] Nos doentes com Asma Exacerbada por AINEs, verifica-se uma expressão aumentada do recetor CysLT₁, com presença predominante a nível do músculo liso das vias aéreas.^[6] Esta expressão predominante a nível do músculo liso das vias aéreas inferiores, bem como a resposta eficaz com diminuição do broncoespasmo associada à toma de antagonistas CysLT₁, reflete a importância deste mecanismo na fisiopatologia da Asma Exacerbada por AINEs.^[6]

Verifica-se também uma redução da sintomatologia de forma significativa quando são administrados antagonistas da síntese de leucotrienos ou antagonistas seletivos dos recetores de leucotrienos nos doentes após exposição a AINEs. Assim, esta expressão anómala pode ser explicada pela expressão aumentada nestas linhas celulares que infiltram a mucosa, pela ausência de um controlo como o exercido pela síntese PgE₂ através da via das ciclooxigenases, ou por ambas.^[15] Estes fatores combinados, que permitem uma sobreprodução de leucotrienos, explicam por si alguns dos principais sinais e sintomas desta patologia, tais como a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, que levam a edema da mucosa e congestão nasal, indução dos mecanismos inflamatórios a nível do epitélio sinusal, levando à

ocorrência de rinorreia e infiltração da mucosa nasal por mastócitos e eosinófilos devido à quimiotaxia induzida por estas substâncias.^[4]

c. Papel do IFN- γ .

O IFN- γ assume um papel importante quanto à melhor compreensão da fisiopatologia da Asma exacerbada por AINEs. Esta citocina que se encontra expressa em doentes com AERD em valores superiores aos da população geral, bem como, relativamente aos doentes com asma tolerante aos AINEs, tem um importante papel na sobreprodução de leucotrienos, bem como, dos recetores Cys-LT₁.^[4] Apresenta igualmente uma influência significativa na maturação eosinofílica e de igual forma na imunomodulação da resposta inflamatória, com uma inibição da mudança de classe para IgE, permitindo explicar a relativa ausência de atopia, contrário ao observado em patologias com resposta dominante do tipo Th2.^[4,16] Assumindo a asma, e maioria dos fenótipos, como patologias com respostas caracteristicamente Th2, esta citocina, IFN- γ , associada a respostas imunitárias Th1, é uma das características distintas dos restantes fenótipos de asma, permitindo explicar alguns dos seus sintomas mais peculiares e obrigando a ponderar a presença de um balanço entre uma resposta Th2/Th1 como a razão por detrás das características únicas desta patologia. Apesar dos estudos realizados não permitirem estabelecer uma relação direta entre o IFN- γ e a síntese da enzima Leucotrieno C4 sintetase em eosinófilos maduros, Steinke et al. verificou que o IFN- γ é responsável por um aumento da expressão desta enzima em percursoros dos eosinófilos, com um aumento da libertação de leucotrienos por parte dos eosinófilos maduros.^[16] Um dos outros papéis do IFN- γ está relacionado com a maturação dos eosinófilos, verificando-se uma maturação preferencial da linha eosinofílica nas unidades formadoras de colónias expostas a níveis elevados de IFN- γ , onde, em sinergia com IL-5, levam à hipereosinofilia típica nos doentes com AERD.^[16] Por fim, para além de múltiplas citocinas, também o IFN- γ deriva da própria síntese eosinofílica, verificando-se que a sinergia entre esta citocina e as citocinas IL-3 e IL-5, promovem a maturação de uma linha eosinofílica que apresenta como característica especial, uma resposta aumentada a leucotrienos circulantes e, igualmente importante para a fisiopatologia desta doença, um aumento da libertação de leucotrienos.^[16]

d. Papel da IL-4.

A citocina IL-4 apresenta como principais efeitos biológicos a indução de uma resposta do tipo Th2, associada à diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos com *class switch* para a produção de anticorpos IgE específicos de aloantígenos. Além disto, promove a produção de CXCL por parte dos linfócitos T, que vão ser responsáveis pela quimiotaxia de linfócitos CD8+ e células NK.^[17] No entanto, para além da preponderância para uma resposta principalmente humoral, a IL-4 é um fator importante na ocorrência de eosinofilia durante a normal resposta imunológica^[17], sendo a principal citocina produzida e libertada pelos eosinófilos.^[18] Apesar da IL-4 também apresentar um importante papel na indução da expressão da enzima Leucotrieno C₄ sintetase em mastócitos, já vários estudos comprovaram que a principal linha celular responsável não só pela produção desta enzima, mas também pela libertação de leucotrienos nos doentes com AERD, são os eosinófilos.^[14,16] Nos doentes com rinosinusite associada a pólipos nasais, verifica-se que a expressão e, conseqüentemente, a concentração desta citocina nos tecidos da mucosa nasal avaliados são consideravelmente mais elevados nos doentes com rinosinusite associada a pólipos nasais com história de atopia, do que nos doentes com rinosinusite associada a pólipos nasais sem atopia, o que tendo em conta a resposta Th2 induzida pela IL-4 é de facto expectável. No entanto, quando comparados os doentes com AERD, relativamente ao grupo controlo, Steinke et Al. verificou um aumento da expressão de mRNA e uma concentração mais elevada de IL-4 nos tecidos sinusais avaliados.^[14] Assim sendo, apesar de ainda não se compreender a origem desta desregulação^[14], a IL-4 apresenta importância na fisiopatologia da AERD prendendo-se nomeadamente com uma desregulação da síntese de recetores do CysLT₁ e CysLT₂ e com uma desregulação inibitória na via da síntese de PgE₂.

Relativamente aos recetores CysLT₁ e CysLT₂, a IL-4 induz um aumento da expressão de ambos a nível da superfície celular de mastócitos, da CysLT₁ na superfície de monócitos, linfócitos B e T e CysLT₂ nas células endoteliais, linfócitos B e T, monócitos e eosinófilos, tornando a resposta destas linhas celulares mais sensível à presença de leucotrienos em circulação.^[14]

Por outro lado, reconhece-se que a IL-4 exerce uma potente inibição a nível da COX-2 e da Prostaglandina E₂ sintetase em monócitos, que têm a PgE₂ como principal prostaglandina libertada durante a desgranulação. Assim sendo, com esta inibição da PgE₂, os doentes com AERD, que por sua vez já têm uma expressão diminuída da enzima COX-2, ficam ainda mais sensíveis à toma de AINEs não seletivos, provocando por sua vez uma diminuição drástica da produção da PgE₂ através da inibição da COX-1.^[14]

Por último, apesar da expressão e produção aumentada de IL-4 em doentes com AERD, o que deveria motivar uma resposta preponderantemente do tipo Th2, bem como uma produção de IgE específicas de aloantígenos, tal não se verifica, constatando-se mesmo uma ausência de atopia, característica distintiva destes doentes. Isto acaba por ajudar a pensar nesta patologia como um balanço de uma resposta Th2/Th1-like, onde o IFN- γ e a IL-4 são essenciais para a definição das características típicas desta patologia.

e. Resposta Th2/Th1-like.

Tendo em conta o que foi abordado anteriormente, a AERD partilha com outros fenótipos da doença asmática a presença de uma hipereosinofilia a nível dos tecidos da mucosa nasal e brônquica, uma resposta tipicamente do tipo Th2. No entanto, a ausência de um *class switch* para IgE por parte de linfócitos B diferenciados, de atopia como co-morbilidade, e uma expressão semelhante da IL-4 entre doentes com rinosinusite associada a pólipos nasais com tolerância aos AINEs e doentes com a mesma etiologia mas por sua vez sensíveis à toma de AINEs, aponta para a existência de uma diferença substancial no tipo de resposta característica desta patologia. De facto, a expressão aumentada de IFN- γ , capaz de inibir o *class switch* para IgE, ajuda a colocar um peso a favor de uma resposta Th1-like, nesta balança, tendo sido comprovada a existência de uma maior concentração de IFN- γ em doentes com rinosinusite com polipose nasal sem atopia, quando comparados com doentes com rinosinusite com polipose nasal, mas com história de atopia associada, em estudos anteriores. Dentro do grupo de doentes com rinosinusite com polipose nasal sem atopia, verificou-se uma maior prevalência de AERD.^[18] A própria eosinofilia que surge como uma característica a favor de uma resposta Th2 é a principal origem de produção aumentada de IFN- γ em doentes com AERD, sendo que em sinergia com a IL-5, promovem a maturação de percussores de eosinófilos mais sensíveis e capazes de uma maior produção de leucotrienos.

f. A importância das plaquetas aderentes a leucócitos.

Para além da grande importância fisiopatológica colocada nos eosinófilos e também nos mastócitos como principais linhas celulares presentes na mucosa nasal dos doentes com AERD, outros suspeitos destacam-se como importantes elos a ter em consideração ao tentar compreender esta patologia. As plaquetas são uma importante fonte de leucotrienos na AERD. Relembrando, as plaquetas apresentam grânulos que em resposta a certos estímulos ativadores, tais como a adesão do

colagénio às glicoproteínas Ia e IIa na resposta hemostática^[9] ou a adesão à superfície de granulócitos como os neutrófilos, eosinófilos e mastócitos através da P-selectina^[19], libertam substâncias como ADP, serotonina, cálcio, FVW, fator plaquetar 4, fator de crescimento das plaquetas^[9] ou, por exemplo, realizam a conversão de LTA₄ produzido em excesso pelos neutrófilos aos quais aderem, para LTC₄, graças à presença enzima LTC₄ sintetase nas plaquetas.^[19] Quando comparados com grupos controlo, os doentes com AERD apresentam uma concentração significativamente maior de plaquetas aderentes a leucócitos tanto no sangue periférico como nos tecidos da mucosa nasal.^[12] De facto, verifica-se que a grande parte da produção de LTC₄ provém das plaquetas e da sua enzima conversora em doentes com AERD, existindo uma correlação direta entre o LTC₄ produzido em excesso, com recurso à LTC₄ sintetase plaquetar, e a excreção aumentada de LTE₄ a nível urinário.^[19]

De igual forma, as anomalias verificadas a nível do recetor E-prostanóide do subtipo 2, responsáveis pela inibição da 5-lipooxigenase e pela inibição da ativação de mastócitos e plaquetas, têm impacto neste mecanismo fisiopatológico, uma vez que a produção diminuída de PgE₂, devido aos fatores previamente referidos, associada a uma expressão diminuída do seu recetor, contribuem para uma maior adesão e ativação plaquetar, associada à inibição da proteína cinase A, responsável pela fosforilação do recetor prostanóide T.^[19] Este recetor está controlado pela expressão e ativação do recetor E-prostanóide do subtipo 2. No doente com AERD este controlo é diminuto, provocando um aumento da adesão plaquetar a leucócitos, induzindo a transcrição da ICAM-1 nas células epiteliais, facilitando a adesão leucocitária, bem como a transcrição da 5-lipooxigenase em mastócitos e eosinófilos. Por fim, permite às plaquetas aderentes aos leucócitos ter uma intervenção bastante significativa na geração de leucotrienos, levando conseqüentemente a um aumento da produção de leucotrienos.^[19]

g. Lipoxinas e AERD.

As lipoxinas são mediadores anti-inflamatórios endógenos que inibem a atividade de células imunomoduladoras e a transcrição de fatores pro-inflamatórios como o IFN- γ , IL-5 e IL-6, competindo a nível do recetor Cys-LT₁, predominante na mucosa brônquica.^[4] Na verdade as lipoxinas, como a LXA₄ e LXB₄, são alguns dos produtos da metabolização do ácido araquidónico, pelas enzimas 5-lipooxigenase e 15-lipooxigenase (Figura 3),^{[4][10]} verificando-se que, quando comparando doentes com rinosinusite associada a polipose nasal em doentes sensíveis aos AINEs, com doentes com rinosinusite associada a polipose nasal em doentes tolerantes aos AINEs, verifica-se uma redução significativa na produção de lipoxinas nos doentes

sensíveis aos AINEs, sendo, no entanto, maior que no grupo de controlo.^[10] Apesar de nos doentes tolerantes aos AINEs, a presença abundante de lipoxinas estar associada parcialmente à eosinofilia infiltrativa dos tecidos da mucosa nasal, isto não justifica a baixa concentração de lipoxinas nos doentes com AERD, apesar da eosinofilia marcada dos tecidos da mucosa das vias respiratórias nesta patologia. Deduz-se então que este achado deve resultar de alterações intrínsecas, ainda não esclarecidas, na via das lipoxinas.^[10]

Por último é importante notar que ao mesmo tempo que temos uma diminuição da síntese de lipoxinas, responsáveis pela inibição competitiva do recetor Cys-LT₁, ocorre também um aumento da transcrição deste mesmo recetor nos doentes com AERD, resultando numa perturbação do balanço, em favor da ativação do recetor Cys-LT₁ e consequentemente numa resposta muito mais favorável para a ocorrência de broncoespasmo em doentes com AERD na presença do estímulo adequado.^[4]

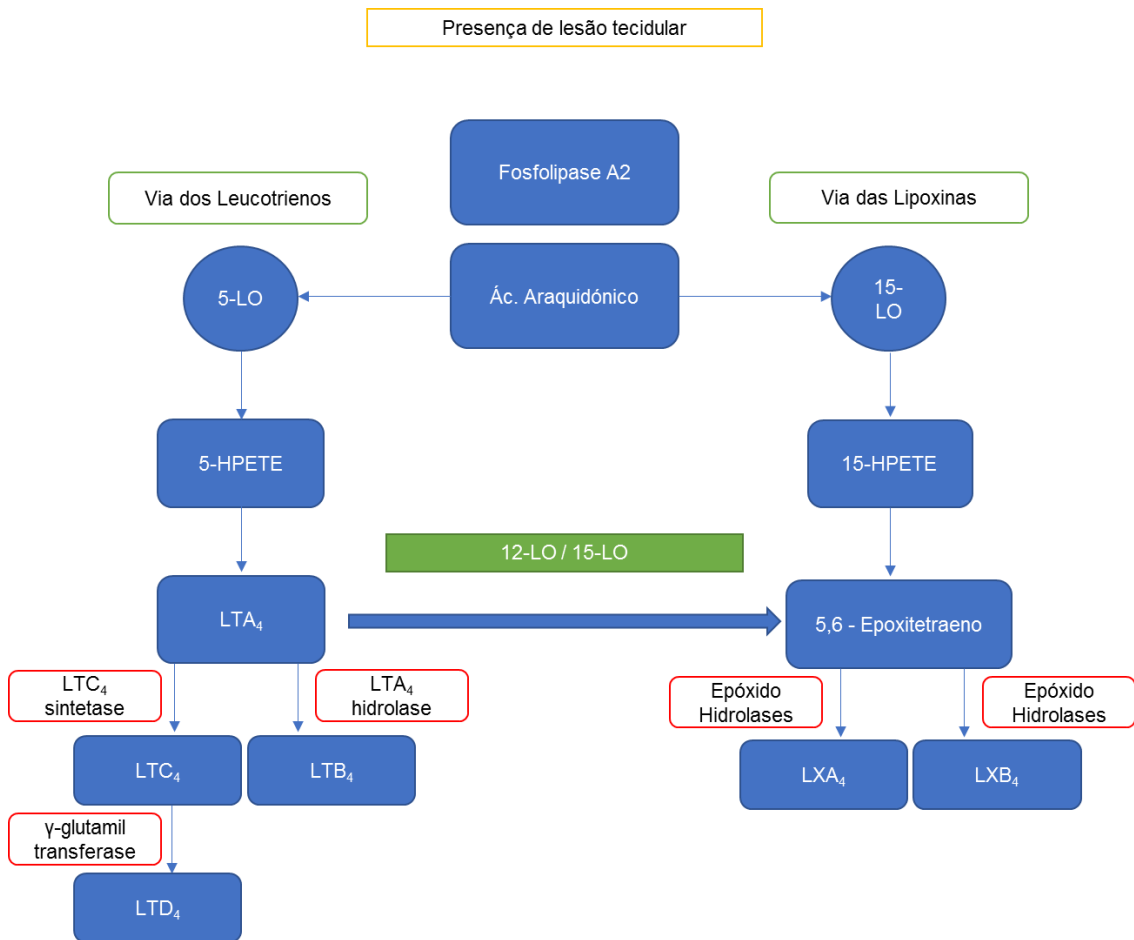


Figura 3 - Via dos Leucotrienos e das Lipoxinas. Metabolitos e interações entre si.

h. Alarminas (IL-25, IL-33, TSLP) e a Prostaglandina D₂ na AERD.

As alarminas são proteínas endógenas pro-inflamatórias libertadas em resposta à desgranulação leucocitária, lesão ou morte celular ou resultado da indução por uma resposta imunitária subjacente.^[20]

Estas têm um papel importante na comunicação intercelular, através da interação com recetores quimiotáticos e PRRs (*pattern recognition receptors*), permitindo uma resposta imunitária mais rápida e eficaz.^[20] As alarminas IL-25, IL-33 e TSLP têm revelado um papel preponderante na fisiopatologia da AERD, em especial no balanço da resposta Th2 like, com o recrutamento e ativação de células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) nesta doença.^[4] Este grupo de células estão presentes no infiltrado da mucosa nasal de doentes com AERD, sendo recrutadas até aí na presença de reações inibitórias da enzima COX-1 (por exemplo: aquando da toma de AINEs não seletivos), sendo a sua concentração proporcional à gravidade da sintomatologia observada.^[4] As ILC2 produzem e libertam citocinas relacionadas com a resposta Th2, nomeadamente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, em resposta ao estímulo realizado por citocinas como a IL-25 e a IL-33. O aumento da IL-4 e da IL-5 em especial, como já foi abordado anteriormente, tem uma forte correlação com o carácter Th2 da AERD, nomeadamente na hipereosinofilia observada a nível da mucosa da via aérea dos doentes.

A TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) induz a ativação e desgranulação dos mastócitos. Apesar de vários estudos atuais reconhecerem os eosinófilos como a principal linha celular responsável pela libertação de leucotrienos, também se verifica que, no infiltrado celular observado na mucosa das vias aéreas destes doentes, existe uma concentração significativamente mais elevada de mastócitos, relativamente aos grupos controlo. Não sendo a principal fonte de libertação de leucotrienos, os mastócitos, quando ativados em doentes com AERD, sujeitos à toma de AINEs, provocam uma queda marcada da função respiratória, nomeadamente do FEV₁, mesmo sendo realizada a profilaxia com antagonistas do recetor Cys-LT1, o que aponta para uma possível importância de também outros recetores de leucotrienos na fisiopatologia da doença.^[4] Assim sendo, é necessário compreender a participação mastocitária na fisiopatologia da AERD.

A ativação dos mastócitos promove a libertação de uma série de mediadores inflamatórios, entre eles a Prostaglandina D₂ (PgD₂), que induz uma resposta inflamatória a nível dos tecidos das vias aéreas com recrutamento eosinofílico e de outras células Th2, bem como, induzindo ao mesmo tempo a vasodilatação, um aumento da permeabilidade vascular e broncoespasmo.^[4] Na AERD verifica-se também um aumento significativo da triptase (um dos marcadores de ativação

mastocitária) e uma correlação com o agravamento da função respiratória.^[4] No entanto, os eosinófilos são também uma importante fonte de PgD₂, nomeadamente quando sujeitos à indução da maturação dos seus precursores pela presença em concentrações aumentadas do IFN-γ nos doentes com AERD. Para além de aumentar a transcrição da enzima leucotrieno C4 sintetase nos precursores eosinófilos, verifica-se também uma indução da enzima Prostaglandina D sintetase hematopoiética (hPGDS) nestes mesmos precursores.^[21] Quando ativados, estes eosinófilos não só vão libertar grandes quantidades de leucotrienos, destacando-se também pela libertação aumentada de PgD₂ armazenada nos seus grânulos, que apesar de ser menor por célula do que o que é observado na ocorrência da ativação mastocitária, é compensado pela hipereosinofilia característica da AERD.

Poderá parecer contraditório que o consumo de AINEs não seletivos, induzam uma libertação de PgD₂, um produto da ação enzimática das enzimas COXs. No entanto, se for tida em conta a produção de PgD₂ e de leucotrienos, previamente à toma de AINEs, e armazenadas nos grânulos destes leucócitos presentes nos tecidos e a nível periférico em concentrações superiores ao normal, bem como a ausência da atividade inibitória exercida pela PgE₂ e o seu recetor E-prostanóide do tipo 2, é possível compreender como é que estes elementos são responsáveis por uma resposta inflamatória exacerbada e a sua implicação na clínica observada.^[21]

A alarmina IL-33 é responsável pela indução de uma resposta Th2, estimulando a ativação dos mastócitos, sendo normalmente libertada pelas células epiteliais, na ocorrência de necrose celular ou na resposta a infeções virusais, fúngicas ou por helmíntias.^[4] A IL-33 tem um papel importante tanto a nível da imunidade inata, onde é responsável pela a ativação de ILC2s, basófilos e eosinófilos, como a nível da imunidade adaptativa, onde regula a função de células dendríticas e induz uma resposta Th2, verificando-se a presença de níveis elevados desta alarmina em patologias respiratórias inflamatórias crónicas com uma forte componente Th2, acompanhada de eosinofilia e atopia como é típico, por exemplo, na asma e na rinosinusite crónica.^[22] A IL-33 é expressada predominantemente por células epiteliais, fibroblastos e células endoteliais. O recetor ST2, para o qual a IL-33 apresenta afinidade, é expresso principalmente por células responsáveis pela resposta imunitária, tanto inata como adaptativa, como os mastócitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, ILC2s, linfócitos T CD4⁺, CD8⁺, mastócitos, células NK e NKT. Quando ocorre a ligação da IL-33 a este recetor, estas células são estimuladas, resultando na produção de citocinas e fatores de crescimento que irão promover a intensificação da resposta imunitária tanto localmente como a nível sistémico.^[22]

Nas patologias respiratórias inflamatórias crônicas, a IL-33 está presente em concentrações consideravelmente maiores quando comparada com grupos controle, sendo acompanhada por um aumento de linfócitos CD4⁺ que, com a exposição prolongada às concentrações elevadas de IL-33, apresentam um fenótipo anormal, onde a produção de citocinas inflamatórias é orientada preferencialmente a favor da produção da IL-5 do que das restantes citocinas inflamatórias, com potenciação da eosinofilia, sendo isto observado especialmente em doentes com rinosinusite crônica^[22], e em especial nos doentes com AERD^[4]. Para além do aumento dos linfócitos CD4⁺, o aumento das ILC2s associado a uma maior libertação de IL-13 por parte deste grupo de células, induz um mecanismo de potenciação da produção de IL-33 a nível do epitélio das vias respiratórias, com intensificação da resposta inflamatória Th2. A IL-33, em combinação com a TSLP, tem uma ação ativadora dos mastócitos, ocorrendo uma sinergia entre ambas que induz um aumento da produção de PgD₂ e leucotrienos^[4,22], verificando-se também a existência de uma via dependente da IL-33, a partir da qual os LTE₄ induzem a ativação de mastócitos.^[4]

A influência da IL-33 a nível da imunidade inata e adaptativa, com as alterações patológicas que a sua produção aumentada acarreta, associada aos restantes mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente presentes nos doentes com AERD, permitem uma melhor integração e compreensão das alterações da homeostasia observadas nestes doentes, bem como compreender as múltiplas resistências que podem existir a uma terapêutica instituída.

i. IgE específicas, TSST-1, SAA, SAB como possíveis fatores relacionados com AERD.

Apesar de um dos fatores específicos acerca da AERD ser a ausência de uma história de atopia conhecida, graças à influência de fatores intervenientes na fisiopatologia da doença como o IFN- γ , tanto que os principais mecanismos de patogénese ocorrem independentemente da presença deste anticorpo, pensa-se que os superantigénios bacterianos TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin 1*), SAA (*S. aureus enterotoxin A*), SAB (*S. aureus enterotoxin B*), possam ter uma ação imunomoduladora através da ativação não-específica de linfócitos T com aumento da transcrição e libertação de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-4, IL-5 e a IL-13, induzindo um aumento da produção de IgE por parte de linfócitos B e aumentando o recrutamento de eosinófilos, contribuindo para a hipereosinofilia e alterações a nível da musculatura lisa, com broncoespasmo, típica da AERD.^[23,24] A presença destes superantigénios têm um papel importante na fisiopatologia de doenças crônicas com carácter atópico, tais como a rinite crónica com polipose nasal, asma e a dermatite

atópica.^[25] Em doentes com rinite crónica associada a polipose nasal, a presença destes antígenos foi observada em cerca de metade dos doentes analisados^[26], acompanhada por um aumento de IgE específica destas enterotoxinas, IL-5, leucotrienos e hipereosinofilia nos tecidos dos pólipos nasais estudados. A modulação causada pela presença destes superantígenos a nível do sistema imunológico, tornam estes doentes mais suscetíveis à ação dos AINEs, com o aparecimento de sintomatologia típica de sensibilidade a esta classe farmacológica.^[25] Num estudo realizado por Lee et al. verificou-se a presença de uma concentração aumentada de IgE específica de SAA e SAB em doentes com AERD, quando comparados com doentes com rinosinusite crónica associada a polipose tolerantes aos AINEs, verificando também uma correlação entre a severidade da sintomatologia observada e a concentração de superantígenos nos tecidos estudados.^[25] Estes achados permitem justificar a presença de doentes com AERD que, apesar da ausência de uma história de atopia, apresentam níveis séricos de IgE aumentados.^[24] A presença destes superantígenos através da sua ação imunomoduladora levam a um aumento na produção de IgE por linfócitos B, independentemente da presença ou ausência de atopia no doente.^[24]

Verifica-se assim que a presença destes superantígenos, que são observados frequentemente nos doentes com AERD, contribuem não só para a imunomodulação de uma resposta Th2 nos doentes, mas levam também a uma hiperreatividade da via aérea, tanto alta e baixa, exacerbada, estando assim correlacionados com diretamente com a severidade da clínica que pode ser observada nestes doentes.^[24]

A existência de IgE específicas para AINEs é uma ocorrência bastante rara, onde apesar de se poder observar a existência de IgE para alguns AINEs, com a provável ocorrência de reações de hipersensibilidade IgE-dependentes, a hipótese de reatividade cruzada é geralmente não aceite, uma vez que a sintomatologia tende a ocorrer mesmo sendo prescritos AINEs estruturalmente distintos, reforçando a hipótese que a inibição da COX-1 potencia a ocorrência da sintomatologia e não uma reação alérgica *per se* à classe farmacológica dos Anti-Inflamatórios Não-Esteroides.^[23]

5. Tratamento na Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios não-Esteroides e a terapêutica com anticorpos monoclonais.

A AERD tem um grande impacto na morbidade dos doentes, verificando-se que um controlo sintomático através de medidas farmacológicas e não-farmacológicas nem sempre é possível, tanto devido à eficácia limitada dos mesmos, como à possível complexidade de planos terapêuticos instituídos. Como se afirmou previamente, de acordo com a *Global Initiative for Asthma*, o controlo sintomático na AERD segue as *guidelines* já estabelecidas para a asma brônquica, assentando assim a terapêutica na administração de corticosteroides inalados associados a broncodilatadores beta-agonísticos, de curta ou longa ação, e especial ênfase na administração de antagonistas dos leucotrienos, tendo em conta a fisiopatologia da doença. Esta terapêutica pode ser escalada tendo em conta a gravidade da sintomatologia e o número de exacerbações observadas por ano.

Uma das medidas não-farmacológicas está relacionada com a evicção de AINEs com potencial de inibição da COX-1 (Tabela 3). No entanto, o seu uso generalizado no tratamento de múltiplas patologias clínicas, bem como a facilidade da sua aquisição – uma vez que normalmente não se tratam de fármacos sujeitos a receita médica –, dificulta o controlo e a manutenção de uma evicção completamente eficaz. De facto, a aspirina e o paracetamol, são fármacos de uso rotineiro a nível domiciliário pela população portuguesa, sendo frequentemente administrados de forma empírica e errónea, com fortes implicações não só na AERD, mas em outras patologias com grande predomínio na população, como as doenças cardiovasculares, onde os riscos associados à sua administração arbitrária podem ser bastante severos. Mesmo o paracetamol que, em baixas doses (inferiores a 500mg), é considerado um fraco inibidor da COX-1, quando administrado em doses superiores a 1000mg, pode induzir o desenvolvimento de exacerbações em doentes com AERD, com aumento da probabilidade de desenvolvimento de exacerbações diretamente relacionadas com o aumento da dose administrada.^[27] Relembre-se que a dose máxima diária prevista para a administração de paracetamol é de 4000mg em doentes sem patologias hepáticas associadas. A mesma reação ocorre com o uso de meloxicam e nimesulide, que apesar de serem considerados inibidores preferenciais da COX-2 (Tabela 3), podem provocar exacerbações moderadas da AERD em doses mais elevadas.^[27] A utilização de inibidores seletivos da COX-2 como valdecoxib e o celecoxib (Tabela 3) é normalmente bem tolerada pelos doentes com AERD, no entanto, tendo em conta estudos onde se demonstrou a ocorrência de exacerbações com a administração de AINEs seletivos da COX-2, recomenda-se que a

primeira administração em dosagem terapêutica seja realizada em meio hospitalar, sob vigilância médica.^[27]

Tabela III - Fármacos inibidores da COX-1 e da COX-2. (Adaptado de *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Current topics and trends*.^[27])

Inibidores COX-1		Inibidores COX-2	
Fortes Inibidores da COX-1 ²	Fracos inibidores da COX-1 ³	Inibidores preferenciais da COX-2 ⁴	Inibidores seletivos da COX-2 ⁵
Aspirina; Benoxaprofeno Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Indometacina Cetoprofeno Cetorolac	Paracetamol (dose >1000mg) Meclofenamato Metamizole Ác. Mefenâmico Nabumetona Naproxeno Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetina	Celocoxib Etoricoxib Lumiracoxib Parecoxib Valdecoxib (não comercializado) Rofecoxib (não comercializado)	Meloxicam Nimesulide

Além das reações adversas expectáveis ao uso de AINEs não seletivos, verificou-se o aparecimento/agravamento de sintomas com o consumo de álcool, uso de pasta de dentes, pastilhas elásticas e uma dieta com alimentos ricos em salicilatos (Tabela 4).^[27]

² Podem inibir a COX-2 quando em concentrações elevadas.

³ Não fazem inibição da COX-2.

⁴ Inibição parcial da COX-1 quando em concentrações elevadas.

⁵ Sem inibição da COX-1 nas doses recomendadas para administração.

Tabela IV - Alimentos com elevadas concentrações de salicilatos. (Adaptado de *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Current topics and trends*.²⁷)

	Alimentos com elevadas concentrações de salicilatos
Vegetais	Alface, alfalfa, brócolos, chicória, ervilhas, rabanetes, tomates (secos)
Frutas	Abacate, arando, ananás, amora silvestre, framboesa, goiaba, groselha, maçã (seca), mirtilo, morangos (seco), pêssigo (seco), passas.
Ervas, especiarias, condimentos	Alecrim, alho, baunilha, canela, cominho, fenacho, gengibre, louro, menta, mostarda, orégãos, pimenta, paprika, tamarindo, tomilho.
Bebidas	Sumo de maçã, sumo de arando, sumo de laranja, sumo de ananás, cerveja
Sementes de cereais	Amêndoas, amendoins, nozes, pinhões, pistáchios

A grande variedade de elementos que podem intervir para a ocorrência de exacerbações e a enorme dificuldade em controlar o contacto com os mesmos, seja, por exemplo, sob a forma de terapêutica farmacológica autoadministrada sem aconselhamento profissional, ou através do consumo de alimentos ricos em salicilatos devido a desconhecimento dos seus efeitos por parte do doente, leva a que a evicção seja uma medida difícil de pôr em prática.

Nas situações em que são esgotadas as opções terapêuticas farmacológicas, persistindo sintomatologia com forte impacto na qualidade de vida em doentes a realizar corticoterapia, seja esta inalada ou oral, em altas doses, de forma crónica ou que necessitem da realizar toma de aspirina associada a patologia cardiovascular subjacente, está atualmente recomendada a realização de dessensibilização à aspirina (Tabela 5).^[1,28] A melhoria significativa da sintomatologia respiratória e da qualidade de vida dos doentes, com redução da formação de pólipos nasais, infeções do trato respiratório, recorrência de pólipos pós-cirurgia e o *step-down* no tratamento farmacológico da AERD, são dos pontos positivos normalmente associados a esta modalidade terapêutica.^[1,28] Os mecanismos que apoiam esta estratégia terapêutica não são completamente conhecidos, no entanto, verifica-se que após o início da exposição aguda à aspirina há uma diminuição da produção de leucotrienos, dos recetores Cys-LT₁, bem como da libertação de histamina e triptase.^[1] Uma exposição crónica de 2 semanas demonstrou resultar numa redução da concentração urinária de LTE₄ e da produção de leucotrienos nos monócitos periféricos.^[1] A exposição diária demonstrou resultar numa inibição dos mecanismos de promoção da resposta inflamatória a longo prazo associada às citocinas IL-4, IL-10 e IL-13, bem como do IFN- γ associado aos linfócitos T CD4⁺, sendo sugerido um mecanismo de modulação

de via a nível intracelular das células pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da AERD para explicar estes achados.^[1] Verifica-se mesmo que a melhoria a nível da sintomatologia respiratória e da qualidade de vida que está presente durante a dessensibilização é independente dos níveis séricos de IL-10, TGF- β e IFN- γ .^[28] No entanto, a probabilidade da ocorrência de reações adversas graves durante os protocolos de administração de aspirina para a dessensibilização, os efeitos adversos associados à toma diária de aspirina (eritema, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, epistáxis, entre outros) e o facto de que a sua descontinuação por um período superior a 48 horas pode levar a uma nova sensibilização, são fatores que levam alguns doentes a optar pela descontinuação desta modalidade terapêutica.^[1,28]

Tabela V - Dessensibilização à aspirina no tratamento da AERD. (Adaptado de *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Current topics and trends*.²⁷)

Tratamento baseado na dessensibilização com recurso à aspirina	
Candidatos a realizar dessensibilização à aspirina	Contraindicações à realização da dessensibilização à aspirina
<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbações recorrentes e difícil controlo dos sintomas com recurso à terapia <i>standard</i>; • Sinusite com polipose recorrente após ressecção cirúrgica; • Uso frequente de corticosteroides sistémicos para controlo sintomático; • Prescrição necessária da aspirina para o tratamento de outras patologias comórbidas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidez; • Asma não controlada; • História clínica de úlceras pépticas; • Patologia hematológica hemorrágica.

O aparecimento das terapias com anticorpos monoclonais, tem aberto novos horizontes nas possibilidades terapêuticas de inúmeras patologias, inclusive na AERD.

No entanto, enquanto vários anticorpos monoclonais mostram ser promissores no tratamento e controlo da sintomatologia da AERD (Tabela 6), a maioria está apenas aprovada para o tratamento de patologias relacionadas – como a asma brônquica –, sendo o seu uso feito de forma *off-label*, podendo ser difícil obter aprovação para a realização de terapêuticas em doentes com AERD por parte da comunidade médica, uma vez que não estão ainda aprovados para o tratamento desta patologia em específico. Apesar disso, os resultados promissores provenientes da sua utilização *off-label*, levam a

que haja cada vez mais curiosidade e interesse no desenvolvimento desta modalidade terapêutica, sendo um dos tópicos abordados neste trabalho.

a. Omalizumab (Anticorpo anti-IgE):

O Omalizumab é um anticorpo recombinante humanizado que bloqueia a ligação da IgE ao seu recetor de alta afinidade (FC ϵ RI), no entanto, tendo em conta os mecanismos que já aqui foram explicitados, a reação de hipersensibilidade verificada na AERD é IgE independente, sendo assim pouco clara a razão que leva à efetividade deste anticorpo monoclonal no tratamento da AERD. Em dois estudos de grupos de doentes com AERD que realizaram terapêutica com Omalizumab, realizados nos Estados Unidos da América e no Japão, 52% e 57% dos doentes, respetivamente em cada estudo, referiram melhoria sintomática com impacto positivo na sua qualidade de vida.^[4] Alguns doentes podem mesmo assim apresentar uma resposta positiva no teste de provocação oral com aspirina, o que será expectável uma vez que os mecanismos fisiopatológicos desta patologia são IgE independentes.^[4] Mas múltiplos casos vão sendo apresentados de resultados negativos no teste de provocação oral, em doentes a realizar terapia com Omalizumab.^[29-33] Num caso de uma doente do sexo feminino, com AERD e com múltiplas exacerbações e dois episódios de anafilaxia após a toma de aspirina, a terapia com Omalizumab acompanhou-se de uma melhoria marcada da sintomatologia, de forma muito mais rápida do que o esperado num doente com asma alérgica. Além disso, para além da dessensibilização à aspirina, acompanhou-se igualmente de uma redução da ocorrência da sintomatologia associada ao consumo de álcool. Uma vez interrompido o esquema terapêutico com Omalizumab, verificou-se a recorrência do quadro clínico prévio à introdução deste anticorpo monoclonal.^[29] Para além do *step-down* que pode ser obtido através da terapêutica com anticorpos monoclonais como Omalizumab, com redução das doses de corticosteroides inalados e/ou orais, verificou-se também o impacto positivo em patologias associadas à AERD, nomeadamente a urticária associada à toma de AINEs com reversão deste quadro clínico.^[29,30,33]

Num estudo realizado por Hiroaki et al. verificou-se que o uso de Omalizumab induz também uma inibição da ativação dos mastócitos, com redução da concentração de LTE₄ a nível urinário e da concentração de prostaglandina D₂ a nível periférico, o que ajuda a explicar a atenuação do quadro sintomático com a introdução deste anticorpo monoclonal na terapêutica já previamente instituída em doentes com AERD.^[34]

Uma perspetiva interessante visa a utilização de Omalizumab em doentes com AERD a realizar terapêutica de dessensibilização à aspirina. De facto, associada à medida terapêutica de dessensibilização está uma melhoria da qualidade de vida dos doentes bastante significativa. No entanto, a possibilidade de reações adversas severas com risco de vida são um dos fatores que levantam dificuldades na implantação de tal medida em doentes com antecedentes pessoais de anafilaxia após ingestão de AINEs e/ou aspirina. A realização da dessensibilização acompanhada da terapêutica com Omalizumab permitiu a realização de dessensibilização com uma ocorrência menor de reações adversas associadas a esta medida terapêutica, o que pode levar, no futuro, a que se opte mais frequentemente pela realização de dessensibilização à aspirina, com menor probabilidade de intercorrências graves a severas.^[35]

O seu uso em patologias semelhantes, nomeadamente na asma alérgica, reações de hipersensibilidade associadas a hipereosinofilia e produção de IgE específicas, e na AERD com bons resultados, leva a que mesmo não sendo entendido o mecanismo subjacente à melhoria sintomática na AERD, este seja um dos principais anticorpos monoclonais utilizados de forma *off-label*.

b. Mepolizumab (anticorpo anti - IL-5)

Inicialmente proposto para a terapêutica da asma com um forte predomínio eosinofílico, o Mepolizumab é um anticorpo recombinante humanizado que tem como alvo a interleucina 5, tendo sido proposto para a terapêutica em doentes com AERD, com resultados promissores. No tratamento da asma eosinofílica, o Mepolizumab, demonstrou-se um tratamento eficaz na redução da sintomatologia bem como no *step-down* terapêutico.^[36] Relativamente à rinosinusite crónica associada a polipose nasal, a administração de duas injeções subcutâneas de 750mg de Mepolizumab demonstrou reduzir a necessidade de recorrer a uma intervenção cirúrgica para tratamento da polipose, com uma redução dos pólipos nasais e sintomatologia associada, resultados estes avaliados por scores (SNOT-22) baseados em exames imagiológicos (TAC) e na sintomatologia apresentada pelos doentes após o tratamento.^[4,37] Num estudo realizado por Tuttle et al., em 2018 num grupo de doentes com AERD do *Brigham and Women's Hospital* a quem fora administrado 3 ou mais doses de 100mg de Mepolizumab, verificou-se uma melhoria significativa do SNOT-22, bem como da anosmia e da congestão nasal. Uma melhoria do FEV₁ foi igualmente observada, no entanto não podendo ser considerado significativo ($p = 0.16$). A necessidade de realizar polipectomia, ou de iniciar ou aumentar a dose de corticosteroides

inalados/orais previstos nas *guidelines* para controlo da sintomatologia base, não se verificou uma vez iniciada a terapêutica com Mepolizumab, ocorrendo por sua vez uma redução da dose administrada de corticoides e beta-agonistas inalados.^[38] Este tratou-se do primeiro estudo a constatar a eficácia do tratamento com Mepolizumab no controlo da sintomatologia da AERD, sendo o esquema terapêutico (100mg SC a cada 4 semanas, com a realização de 3 ou mais doses) eficaz na melhoria significativa do quadro sintomático associado à AERD. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar os dados obtidos, podendo ser encontrados resultados contraditórios entre diferentes estudos, relativamente à melhoria de sintomas como a anosmia e a rinorreia em doentes com AERD.^[36,38]

Um caso reportado de administração em idade pediátrica de Mepolizumab, para o tratamento de AERD com exacerbações graves, refratária à terapêutica habitual, mostrou resultados semelhantes, com melhoria geral da sintomatologia e *step-down* da terapêutica de base da AERD.^[39]

Tal como o Omalizumab, o Mepolizumab também mostra potencial como adjuvante na dessensibilização à aspirina/AINEs, permitindo realizar esta medida terapêutica de uma maneira mais segura, reduzindo a probabilidade de ocorrência e a intensidade de possíveis efeitos secundários severos associados à toma de AINEs e/ou aspirina durante este procedimento, tendo sido já reportado um caso bem sucedido desta prática clínica.^[40]

c. Dupilumab (anticorpo anti-IL-4R α)

O Dupilumab é um anticorpo humanizado, usado previamente com sucesso na dermatite atópica e na asma, sendo das terapêuticas mais recentes utilizadas no tratamento da rinosinusite crónica associada a polipose nasal, com inibição direta da subunidade α do recetor da interleucina 4. A inibição deste recetor permite uma ação impeditiva do desenvolvimento de uma resposta inflamatória do tipo Th2, incapacitando a ação promotora de citocinas como a IL-4 e a IL-13, citocinas pró-inflamatórias essenciais para este tipo de resposta.^[4] A AERD, na sua resposta Th2/Th1-like, onde o papel de citocinas pró-inflamatórias como a IL-4 são preponderantes não só na hipereosinofilia característica desta patologia, mas também, na desregulação subjacente, com aumento dos recetores CysLT₁ e CysLT₂ na superfície celular de mastócitos, monócitos, eosinófilos e potente inibição da COX-2 e Prostaglandina E₂ sintetase em monócitos, revela-se uma patologia onde a terapêutica com recurso a este anticorpo monoclonal pode ser muito benéfica.

Em doentes com rinosinusite crónica associada a polipose nasal, refratária ao tratamento com corticosteroides, verificou-se que à terapêutica com Dupilumab subcutâneo (600mg dose inicial, seguida por 300mg semanalmente, durante 16 semanas^[41]), se associava uma considerável redução dos pólipos nasais bem como uma melhoria sintomática e da qualidade de vida, avaliada através do *score* SNOT-22, obtendo-se resultados sobreponíveis ao tratamento com Mepolizumab e Omalizumab, sendo, no entanto necessários estudos comparativos entre os diferentes anticorpos monoclonais para averiguar acerca da sua eficácia no tratamento da AERD.^[4,41]

Alguns destes estudos apresentam doentes com rinosinusite crónica associada a polipose nasal sensível aos AINEs, em que uma vez instituída a terapêutica com Dupilumab subcutâneo, se verificou um melhor controlo sintomático com melhoria da função respiratória, especialmente em doentes com patologia refratária ao tratamento convencional. No entanto, a pequena dimensão destes estudos e a ausência de especificidade para o grupo de doentes com AERD, obrigam à necessidade de uma maior investigação da utilidade terapêutica deste anticorpo monoclonal na AERD.^[42]

d. Benralizumab (anticorpo anti-IL-5R α)

O papel de interleucinas pró-inflamatórias como a IL-4 e IL-5, revela-se de importância basilar para o tipo de resposta inflamatória característica da AERD, facto este que vem sendo constatado ao longo deste trabalho. De facto, a IL-5 está associada à estimulação da linha eosinofílica, à sua sobrevivência e à sua diferenciação, sendo que a sua ação sinérgica com o IFN- γ , promove o aparecimento de uma linha eosinofílica especial, mais sensível à presença de leucotrienos em circulação, mas também com uma maior capacidade de libertação dos mesmos. Esta citocina que se liga ao seu recetor (IL-5R), presente na superfície de eosinófilos e basófilos, acaba por ter um papel crítico na fisiopatologia não só da asma eosinofílica, mas também na AERD.

O Benralizumab é um anticorpo IgG1 κ , humanizado monoclonal, indicado atualmente para o tratamento na fase de manutenção da asma eosinofílica severa, resistente ao tratamento com corticosteroides inalados de alta dose em associação com beta-agonistas de longa duração.^[43] A sua ligação de elevada afinidade ao domínio Fab do IL-5R α bloqueia a ligação da IL-5 ao seu recetor, presente na superfície de eosinófilos, com efeitos diretos na proliferação e maturação desta linha celular ao nível da medula óssea, tendo também impacto a nível da migração, ativação e sobrevivência dos eosinófilos nos tecidos com processos inflamatórios ativos.^[43] A grande vantagem deste anticorpo monoclonal quando comparado com o Mepolizumab

ou o Reslizumab (anticorpos anti - IL-5) é que enquanto os últimos têm o seu mecanismo de ação através da neutralização da IL-5 circulante, impedindo assim a sua ligação aos recetores nas superfícies celulares de eosinófilos e basófilos, o Benralizumab liga-se com elevada afinidade não só ao IL-5R α , mas também à região RIIIa do recetor Fc γ presente na superfície de macrófagos, neutrófilos e células NK, induzindo a apoptose de eosinófilos e basófilos, tanto presentes nos tecidos como em circulação, através de uma reação de citotoxicidade mediada por células, dependente de anticorpos que, neste caso, será o Benralizumab.^[43] Por sua vez, a apoptose de eosinófilos e basófilos impede a desgranulação destas células, não ocorrendo a libertação de leucotrienos e outros mediadores pró-inflamatórios.^[43] Isto permite uma depleção não só dos eosinófilos circulantes, bem como dos eosinófilos presentes a nível da mucosa das vias aéreas, com redução do número de exacerbações, melhoria das provas de função respiratória e controlo da patologia asmática – resultados observados nos estudos “CALIMA” e “SIROCCO” –, e redução da dose de corticoterapia administrada pelo doente, como verificado através no estudo “ZONDA”, resultando por fim numa melhoria notável da qualidade de vida do doente.^[43] A indução desta depleção eosinofílica com o Benralizumab é superior a 95% (Mepolizumab – 84% e Reslizumab – 82%) e ocorre nas primeiras 24h após a primeira dose administrada, sendo recomendado atualmente o seguinte esquema terapêutico para o tratamento da asma eosinofílica severa: 30mg a cada 4 semanas para as três primeiras doses, alterando-se o intervalo de administração para 8 semanas nas doses seguintes.^[43] A análise dos resultados dos estudos “SIROCCO” e “CALIMA”, em que se demonstrou a eficácia do Benralizumab na redução das exacerbações de doentes com asma eosinofílica severa não controlada com melhoria da função respiratória, redução da frequência e da gravidade dos sintomas associados a esta patologia, permite induzir a eficácia que este anticorpo monoclonal pode ter no tratamento da rinosinusite associada a polipose nasal tolerante a AINEs ou na própria AERD, uma vez que ambas patologias estão associadas a um forte componente eosinofílico no centro da sua fisiopatologia. Numa análise *post hoc* dos resultados da fase III do estudo “SIROCCO”, onde tendo em conta o mecanismo de ação do Benralizumab e o forte componente eosinofílico da rinosinusite associada a polipose nasal, verificou-se uma redução de 42% no número de exacerbações em doentes com rinosinusite crónica associada a polipose nasal e um aumento do FEV₁ de 0.272 L, antes de serem administrados broncodilatadores, quando comparados com o grupo controlo.^[43,44] Estes achados apoiam a diminuição da sintomatologia associada à patologia e a melhoria da qualidade de vida destes doentes, como foi igualmente verificado.^[44]

Apesar destes resultados promissores, podemos apenas induzir a eficácia e os prováveis efeitos benéficos que este anticorpo monoclonal pode ter nos doentes com AERD, a partir de estudos dirigidos a patologias que partilham alguma semelhança nos seus mecanismos fisiopatológicos, sendo a realização de um estudo dirigido para os doentes com esta patologia um passo a tomar no futuro.

Tabela VI - Anticorpos Monoclonais propostos como para o tratamento da AERD. (Adaptado de *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Current topics and trends*.²⁷ e *The safety and side effects of monoclonal antibodies*.⁴⁵)

Nome do anticorpo monoclonal	Mecanismo de ação	Indicações
Omalizumab	Impede a ligação da IgE ao seu recetor de elevada afinidade (FCεRI).	Asma alérgica severa, sem resposta à terapia convencional e múltiplas exacerbações.
Mepolizumab	Impede a ligação da IL-5 ao seu recetor presente na membrana dos eosinófilos.	Asma alérgica severa; rinosinusite crónica com polipose nasal.
Dupilumab	Antagonista que atua no IL-4Rα, impedindo a ação da IL-4 e da IL-13.	Dermatite atópica; asma alérgica, rinosinusite crónica associada a polipose nasal.
Benralizumab	Antagonista do IL-5Rα, bloqueia a ação da IL-5 com impacto na proliferação e maturação de eosinófilos tecidulares e circulantes.	Asma alérgica severa resistente ao tratamento <i>standard</i> .

No entanto, com os avanços que se vão realizando na compreensão da fisiopatologia da AERD, novos alvos vão sendo propostos para o tratamento. Estes alvos cada vez mais específicos permitem reduzir a interferência que a administração de uma determinada terapêutica pode ter na homeostasia dos restantes sistemas.

Enquanto anticorpos monoclonais como o Dupilumab e o Benralizumab são realidade já presente, sendo o seu uso *off-label* uma perspetiva aliciante para o tratamento com AERD, novos anticorpos monoclonais continuam a ser desenvolvidos visando alvos mais específicos desta patologia, garantido uma maior eficácia na melhoria da sintomatologia e redução das co-morbilidades dos doentes com AERD.

Alguns dos alvos de grande interesse seriam, por exemplo, o IFN- γ , ou ainda a interleucina IL-33, cujos papéis na fisiopatologia da AERD já foram abordado ao longo desta dissertação e que atualmente surgem como novos alvos de interesse numa abordagem mais específica à AERD.

Não pode ser ignorado que tal como todos os tratamentos até agora desenvolvidos, sejam eles médicos ou cirúrgicos, não existe apenas um lado benéfico à utilização dos anticorpos monoclonais.

O uso de anticorpos monoclonais está associado à ocorrência de reações mediadas imunologicamente, podendo-se verificar situações de reações dermatológicas locais, febre e outros sintomas constitucionais, anafilaxia, reações anafilactóides, reações de hipersensibilidade tipo 3, bem como o desenvolvimento da síndrome de libertação de citocinas. Enquanto que os anticorpos murinos e quiméricos são mais suscetíveis de levar à ocorrência destas reações, anticorpos humanizados, como por exemplo o Omalizumab, poderão levar à ocorrência de reações de anafilaxia em cerca de 0.1 a 0.2% dos doentes em que é administrado.^[45] A maior suscetibilidade a infeções é outro efeito adverso bastante associado às terapêuticas biológicas, mais comum na terapêutica com anticorpos monoclonais anti TNF- α (ex: Infliximab), muito usados no tratamento da fase aguda e/ou na fase de manutenção da doença inflamatória intestinal. Outros efeitos adversos e patologias também associadas à terapia com anticorpos monoclonais são a: leucoencefalopatia multifocal progressiva (mais associado a anticorpos anti TNF- α , anti CD20, anti CD11 α); distúrbios hematológicos como eventos tromboembólicos e trombocitopenia moderada a severa (relacionados a anticorpos anti TNF- α , anti CD20, anti CD11 α , anti glicoproteína IIb/IIIa, anti CD52, anti CD154, anti CD40L e anti VEGF); doenças autoimunes como lúpus induzido por fármacos, tireoide autoimune, colite autoimune (mais frequentes na terapia com anticorpos monoclonais anti TNF- α , anti CD52 e anti CTLA4); neoplasias (anti TNF- α , anti IL-12/23); cardiotoxicidade (anti HER2/neu) e indução da síndrome de libertação de citocinas (descrito frequentemente como efeito adverso do uso de anticorpos monoclonais específicos anti CD3, anti CD52 e anti CD20).^[45]

Por outro lado, surgem também novas linhas de pensamento para uma terapêutica mais dirigida a outros mecanismos fisiopatológicos. A inibição seletiva da P2Y12, através do uso de tienopiridinas como o clopidogrel e o prasugrel, leva a uma redução do número de agregados de plaquetas aderentes a leucócitos, um dos mecanismos fisiopatológicos da AERD.^[5] A presença de uma resposta Th2/Th1-like permite transpor um provável grau de sucesso de tratamentos dirigidos a patologias do tipo Th2, caracterizadas pela hipereosinofilia e pela produção de IgE-específicas.

Um dos tratamentos que aqui também se destaca é o uso da GATA-3 DNazima, que consiste numa cadeia de ADN que se associa ao RNA que codifica o fator de transcrição GATA-3, permitindo a destruição deste RNA através de uma enzima catalítica.^[46] A produção e libertação de citocinas como a IL-4, IL-5 e IL-13 é controlada por este fator de transcrição, sendo de especial importância para a maturação e diferenciação de linfócitos Th2 e nas células linfoides inatas (ILC).^[46] Ao impedir a produção de GATA-3, esta abordagem terapêutica inibe o desenvolvimento das características associadas a uma resposta Th2, verificando-se uma melhoria da sintomatologia a curto e longo prazo, bem como uma redução dos marcadores associados à inflamação do tipo Th2 em doentes com asma.^[46] A utilização de *Lactococcus Lactis* geneticamente modificados para produzirem proteínas, ou outros derivados capazes de interferir na fisiopatologia da AERD diretamente a nível da mucosa do trato respiratório, poderá surgir num futuro próximo como uma alternativa mais economicamente viável quando comparada com a produção de anticorpos monoclonais e a sua administração sistémica.^[46]

6. Discussão e Conclusão

Durante esta dissertação mostrou-se um avanço compreensível no entendimento desta entidade que é a Asma Exacerbada por Anti-Inflamatórios não-esteroides, verificando-se uma evolução da definição e compreensão desta entidade clínica, desde que fora inicialmente descrita por Widal.

De facto, atualmente percebe-se a AERD como uma patologia que resulta não só de uma desregulação da via das ciclooxigenases, quando inibida por AINEs não seletivos, associada a um aumento da produção de leucotrienos, mas também que resulta acima de tudo de múltiplas vias fisiopatológicas, mais ou menos complexas, interligadas entre si e que contribuem para a clínica tão específica observada e que não seria possível de esclarecer seguindo uma visão simplista e redutora dos mecanismos fisiopatológicos associados à AERD.

A desregulação da expressão da COX-2 que se verifica nos doentes com AERD, faz com que ocorra uma diminuição da PgE₂ circulante, o “travão” fisiológico que atua na produção de leucotrienos. Esta diminuição será ainda mais acentuada se for feita a administração de AINEs não seletivos, como por exemplo, a aspirina e o paracetamol, e for igualmente inibida a produção dependente da COX-1. Acompanhando esta anomalia a nível das vias das ciclooxigenases, bem como uma expressão diminuída do recetor E-prostanóide do subtipo 2 e um aumento da expressão e apresentação de recetores CysLT₁ a nível da mucosa brônquica, está

presente uma desregulação na produção de leucotrienos motivada não só pelos baixos níveis de PgE_2 , mas também pelo aparecimento de linhas celulares com expressão e produção aumentada de enzimas como a 5-lipooxigenase e Leucotrieno C_4 sintetase. O desenvolvimento destas linhas celulares dão-se não só por uma influência da concentração aumentada de leucotrienos circulantes, mas também devido à ação de citocinas presentes a nível sistémico e local, como o $\text{IFN-}\gamma$, em concentrações aumentadas, citocina típica de resposta imunitária Th1 e responsável pela maturação de linhas eosinofílicas com maior capacidade de libertação de leucotrienos em sinergia com a IL-5 , pela imunomodulação da resposta inflamatória com uma inibição da mudança de classe para IgE ; a IL-4 , cuja desregulação ainda não totalmente entendida promove um aumento da expressão dos recetores CysLT_1 e CysLT_2 a nível de múltiplas linhas celulares e uma forte inibição da COX-2 ; a IL-25 e IL-33 , que recrutam células linfoides inatas do tipo 2, com aumento da produção de citocinas típicas de resposta Th2 , como a IL-4 , IL-5 , IL-9 , IL-13 . A presença de linhas celulares eosinofílicas capazes de libertar estas citocinas leva à continuação deste ciclo, semelhante a um mecanismo de *feedback* positivo, assinalado pela hipereosinofilia marcada, pela hiperprodução de leucotrienos e pelas concentrações aumentadas de citocinas típicas de respostas Th1 e Th2 , que dão origem a uma das características peculiares desta patologia, o seu fenótipo característico que assenta num balanço Th2/Th1 .

Quando se considera a ação dos mastócitos, linha celular também envolvida na AERD, tem de se ter em conta a desgranulação potenciada por concentrações mais elevadas que o normal de TSLP nos doentes que padecem desta patologia. Um dos produtos desta desgranulação é a libertação de PgD_2 , também libertada pelos eosinófilos, e que induz uma resposta inflamatória a nível da mucosa brônquica, resultando em vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e na potenciação da ocorrência de broncoespasmo.

É interessante verificar que também as plaquetas aderentes a leucócitos, como os neutrófilos, eosinófilos e mastócitos, são também responsáveis por uma síntese aumentada de leucotrienos, convertendo LTA_4 produzido em excesso por neutrófilos em LTC_4 , sendo possível verificar um maior número destes aglomerados produtores de leucotrienos em doentes que padecem de AERD do que na restante população.

Por fim, mas não menos relevante, as lipoxinas, agentes anti-inflamatórios capazes de inibir a ação de células imunomoduladoras e a transcrição de fatores pro-inflamatórios, competindo a nível do recetor CysLT_1 com os leucotrienos circulantes, encontram-se também em concentrações anormalmente diminuídas nos doentes com AERD. Esta perturbação do balanço entre leucotrienos e lipoxinas, bem como um

aumento da expressão do recetor CysLT1 a nível da mucosa brônquica, torna estes doentes muito mais suscetíveis à ocorrência de broncoespasmo.

Apesar da compreensão destes mecanismos fisiopatológicos, das suas interações e atividade sinérgica entre si, a origem destas desregulações e a razão de estas ocorrerem nos doentes que padecem de AERD não é totalmente conhecida, suspeitando-se de múltiplos polimorfismos genéticos que tornam estes doentes mais suscetíveis ao desenvolvimento da patologia. A interação destes polimorfismos com fatores ambientais também deverá ser considerada como um importante elemento a ter em conta na fisiopatologia da AERD. A exposição a superantígenos bacterianos como o TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin 1*), SAA (*S. aureus enterotoxin A*), SAB (*S. aureus enterotoxin B*), levam à ativação não-específica de linfócitos T e à libertação de citocinas pró-inflamatórias, potenciando uma resposta marcada por hipereosinofilia e broncoespasmo, como observado nos doentes com AERD. Apesar do papel destes antígenos se encontrar melhor descrito nas patologias crónicas atópicas como a rinite associada a polipose nasal, asma alérgica e dermatite atópica, verificou-se que os doentes com AERD podem apresentar concentrações mais elevadas destes superantígenos nos tecidos estudados, bem como, uma elevação da concentração de IgE específica destes mesmos superantígenos. No entanto, o papel definitivo destes superantígenos, bem como outros potenciais fatores ambientais e genéticos por detrás da origem destes mecanismos fisiopatológicos da AERD precisam de ser alvo de estudos mais abrangentes, uma vez que o “como acontece” pode ser suficiente para o controlo da sintomatologia, mas uma potencial cura pode depender de uma melhor compreensão do “porque é que acontece”.

Mesmo sendo a AERD dos fenótipos menos comuns de asma, é uma patologia que acarreta um grande impacto em termos de morbilidade nos doentes que dela padecem, verificando-se que o controlo sintomatológico através de medidas farmacológicas e não-farmacológicas nem sempre é possível, podendo dever-se à ineficácia dos mesmos ou a efeitos adversos resultantes da sua aplicação. O pilar do tratamento médico da AERD assenta no esquema terapêutico já instituído para a asma, com a administração de corticosteroides inalados associados a broncodilatadores beta-agonísticos de curta ou longa ação e a antagonistas dos leucotrienos, tendo em conta a fisiopatologia da doença, podendo este esquema terapêutico ser escalado, tendo em conta a gravidade da sintomatologia e o número de exacerbações observadas por ano. Este esquema por si só, levanta problemas não apenas por não se tratar de um esquema dirigido a esta patologia em específico, mas antes à asma alérgica, que tem mecanismos fisiopatológicos diferentes, o que reduz significativamente a sua eficácia a longo prazo, mas também surgem problemas

associados à administração de corticosteroides inalados e/ou orais de forma crónica para o controlo de sintomatologia grave a severa.

Enquanto que a evicção de AINEs ou outros potenciais inibidores da COX-1, como já foi referido, deva ser a medida não-farmacológica privilegiada, esta é impraticável, tendo em conta o uso rotineiro de AINEs como o paracetamol e a aspirina, fármacos de venda livre e muitas vezes autoadministrados de forma empírica e errónea sem ser antes consultado um profissional de saúde. Também o consumo de álcool, o uso de algumas pastas de dentes, o consumo de pastilhas elásticas e uma dieta com alimentos ricos em salicilatos, muitas vezes sem o conhecimento do doente, torna difícil a implementação desta medida de maneira absoluta.

A dessensibilização à aspirina surge como uma das alternativas mais eficazes em termos de custos em doentes em que as opções farmacológicas são esgotadas, verificando-se a manutenção de sintomatologia com forte impacto na qualidade de vida, em doentes já a realizar corticoterapia, seja esta inalada ou oral, em altas doses, de forma crónica, ou que devido a uma patologia cardiovascular subjacente, necessitem que seja administrada aspirina. Os mecanismos através dos quais esta terapia revela eficácia não são totalmente conhecidos, verificando-se, no entanto, uma diminuição da formação de pólipos nasais, infeções do trato respiratório, recorrência de pólipos pós-cirurgia e o *step-down* no tratamento médico da AERD, nomeadamente da corticoterapia crónica, que se traduz laboratorialmente numa diminuição da produção de leucotrienos, da expressão e produção dos recetores Cys-LT₁ na mucosa brônquica e da libertação de histamina e triptase. Apesar disto, é preciso ter em conta que a dessensibilização não é desprovida de riscos. A realização de protocolos de dessensibilização de aspirina devem ser realizados em ambiente hospitalar devido à probabilidade da ocorrência de uma agudização severa com broncoespasmo durante a toma de aspirina. Outro fator a ter em conta é que para esta medida terapêutica ser bem-sucedida exige a toma crónica de aspirina, uma vez que descontinuação superior a 48h pode induzir nova sensibilização. A toma crónica de aspirina também está associada à ocorrência de efeitos adversos como eritema, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, epistáxis, entre outros. A conjugação destes elementos leva a que alguns doentes acabem por descontinuar esta modalidade terapêutica.

É com o intuito de colmatar as falhas destes esquemas terapêuticos, permitindo um tratamento mais eficaz e dirigido aos mecanismos fisiopatológicos da AERD, que a terapia com anticorpos monoclonais surge. Ainda usados de forma *off-label* no tratamento da AERD, a grande maioria já se encontram aprovados para tratamento de patologias relacionadas e os estudos resultantes do seu uso *off-label* revelam resultados promissores.

A utilização do Omalizumab, um anticorpo monoclonal anti-IgE, revelou resultados promissores, com melhoria sintomática e impacto positivo em mais de 50% dos doentes envolvidos nos estudos aqui referidos, e a quem foi administrado um esquema terapêutico com este anticorpo monoclonal. No entanto, sendo a AERD uma patologia onde a reação de hipersensibilidade verificada é IgE independente, é pouco clara a razão da efetividade deste anticorpo monoclonal na melhoria do quadro sintomatológico dos doentes, permitindo também explicar o porquê de alguns doentes sujeitos a planos terapêuticos com Omalizumab apresentarem, mesmo assim, uma prova de provocação oral para a administração de aspirina positiva. Não obstante, os resultados observados estimulam a comunidade médica para a utilização de Omalizumab com o intuito não só de um melhor controlo sintomatológico, mas também para um *step-down* na corticoterapia instituída nos doentes com sintomas moderados a severos. Outra perspetiva interessante e que se revela transversal aos restantes anticorpos monoclonais aqui abordados é a utilização dos mesmos associados a esquemas de dessensibilização da aspirina, verificando-se uma redução de reações adversas moderadas a severas, tornando esta medida terapêutica mais segura e a sua aplicação mais viável.

O Mepolizumab, um anticorpo monoclonal anti-IL5, tal como o Omalizumab tem sido proposto como uma medida terapêutica eficaz e com resultados promissores na AERD. De facto, o estudo realizado por Tuttle et al. em doentes com AERD do *Brigham and Women's Hospital* verificou uma melhoria significativa do SNOT-22, bem como uma melhoria da função respiratória, com aumento do FEV₁ após conclusão do esquema terapêutico. No entanto, este achado não poderá ser considerado significativo ($p = 0.16$). Ao mesmo tempo o Mepolizumab, permitiu reduzir a necessidade de corticoterapia, inalada ou oral, para controlo sintomatológico e também a necessidade de terapêutica cirúrgica, nomeadamente, polipectomia.

O Dupilumab, anticorpo anti-IL-4R α , é das terapêuticas mais recentemente instituídas no tratamento da rinosinusite crónica associada a polipose nasal, interferindo no desenvolvimento de uma resposta inflamatória do tipo Th2, inibindo a ação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-4 e a IL-13. A sua administração em doentes com rinosinusite crónica associada a polipose nasal é acompanhada de uma melhoria sintomática e da qualidade de vida, com resultados sobreponíveis ao Mepolizumab e Omalizumab,. Mesmo havendo nestes estudos doentes com AERD, estes não são desenhados nem específicos para esta comunidade de doentes, o que leva a que a sua eficácia seja resultado de extrapolação de resultados obtidos em doentes com patologias semelhantes.

O Benralizumab trata-se de um anticorpo anti-IL-5R α , indicado para o tratamento da asma eosinofílica severa, resistente ao tratamento com corticosteroides inalados em alta dose. Este anticorpo interage com os recetores na superfície de eosinófilos, com efeitos diretos na proliferação e maturação desta linha celular ao nível da medula óssea, sistémico e com impacto também a nível da migração, ativação e sobrevivência dos eosinófilos em tecidos com processos inflamatórios ativos. A vantagem deste anticorpo monoclonal sobre os restantes que foram apresentados, é que permite a indução da apoptose de eosinófilos e basófilos, tanto residentes nos tecidos como em circulação, através de uma reação de citotoxicidade mediada por células como macrófagos, neutrófilos e linfócitos NK. Esta reação de apoptose impede a desgranulação destas células, impedindo a libertação de leucotrienos e outros mediadores pró-inflamatórios. A administração deste anticorpo monoclonal leva a uma depleção superior a 95% nas primeiras 24h dos eosinófilos circulantes e nos tecidos da mucosa brônquica com uma diminuição do número de exacerbações, melhoria das provas de função respiratória e controlo da sintomatologia associada à patologia asmática. No entanto, a provável eficácia deste anticorpo monoclonal no tratamento da AERD resulta de uma análise *post hoc* de estudos realizados que visaram averiguar a eficácia desta opção terapêutica na asma com forte componente eosinofílico e não na AERD em específico.

Tal como todas as modalidades de tratamento médico e cirúrgico, também a terapia com recurso aos anticorpos monoclonais não é desprovida de efeitos adversos. Durante a sua administração, e após uma primeira exposição, pode-se verificar a ocorrência de reações dermatológicas locais, febre ou situações mais severas como reações anafilactóides, anafilaxia ou a ocorrência da síndrome de libertação citocinas (caracterizado pela libertação maciça de citocinas pró-inflamatórias). O desenvolvimento de anticorpos por parte do sistema imunológico do doente contra os anticorpos monoclonais pode levar à sua neutralização e perda de eficácia do tratamento, associado ao aparecimento das reações adversas supracitadas. Anticorpos monoclonais como o Omalizumab estão associados a reações mais severas, como a anafilaxia, em cerca de 0.1% a 0.2% dos doentes em que é administrado como parte de um plano terapêutico instituído. A maior suscetibilidade a infeções, uma vez que se está efetivamente a reprimir parte dos mecanismos de defesa do indivíduo, é outro dos fatores a ter em conta na administração de anticorpos monoclonais, sendo esta uma preocupação mais comum na administração de anticorpos monoclonais anti TNF- α , como por exemplo, o Infliximab.

De facto, a grande maioria dos efeitos adversos resultantes da aplicação de terapias biológicas tais como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, distúrbios

hematológicos, desenvolvimento de doenças autoimunes e indução da síndrome de libertação de citocinas, está melhor descrita para anticorpos monoclonais com alvos específicos diferentes daqueles que aqui foram referidos e que apresentam potencial benéfico no tratamento da AERD. Isto provavelmente não significa que são mais seguros que os restantes, mas que serão necessários mais estudos para averiguar a segurança a curto e a longo prazo da administração destes fármacos.

Verifica-se que em relação à terapia com recursos a anticorpos monoclonais, diversas lacunas encontram-se por preencher. Há uma ausência de estudos com grupos abrangentes da população com AERD que permitam averiguar a eficácia do tratamento biológico relativamente às restantes opções terapêuticas oferecidas nesta patologia, sendo muitas vezes obtidos resultados de eficácia em doentes com AERD à *post hoc*, uma vez que estes estudos que não se encontram inicialmente desenhados para este fim.

Um outro aspeto a ter em consideração é a necessidade de estudos que nos permitam ter um termo de comparação entre os diferentes anticorpos monoclonais que se prospetam como potenciais terapêuticas na AERD, de maneira a ser possível ter uma melhor compreensão acerca da eficácia das diferentes classes no controlo sintomatológico e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Revela-se também necessário averiguar a viabilidade dos anticorpos monoclonais enquanto terapêutica com uma relação custo-benefício economicamente sustentável, uma vez que, atualmente, ainda se tratam de terapêuticas de preços avultados, difíceis de serem suportados pelo cidadão comum que tenha como base de rendimento o salário médio nacional. Mesmo tendo em conta a perspetiva económica que se revela cada vez mais como um peso preponderante em todas as decisões médicas, na ausência de participação por parte do Estado, será obrigatório não colocar em causa o bem-estar e a qualidade de vida dos doentes.

Por último, realça-se a importância de um contínuo desenvolvimento de novas linhas de pensamento e de uma compreensão cada vez mais profunda desta patologia que acarreta grande morbilidade a curto e a longo prazo nos doentes que da mesma padecem. Novas modalidades terapêuticas como a inibição seletiva da P2Y12, com impacto nos agregados de plaquetas aderentes a leucócitos, possível com a administração de clopidogrel e prasugrel, e o uso de terapêuticas mais inovadoras como a DNazima GATA-3 ou *Lactococcus Lactis* geneticamente modificados já anteriormente descritos, são marcadores claros da contínua procura por parte da comunidade médica de um melhor entendimento desta patologia para oferecer terapêuticas cada vez mais eficazes e seguras, garantindo uma diminuição da

morbilidade e melhoria da qualidade de vida dos doentes com Asma Exacerbada por Anti-inflamatórios Não-esteroides.

7. Agradecimentos

Aproveito para agradecer à Doutora Ana Todo-Bom e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto por todo o apoio e motivação dados, que tornaram possível a realização desta dissertação.

Agradeço igualmente à Doutora Joana Couto, minha irmã, alvo da minha admiração e respeito desde os tempos de infância, que sempre me guiou por mais tenebroso que fosse o caminho.

Por fim agradeço aos meus pais e aos meus amigos, em especial Luisa Monteiro, Samuel Chaves e Mariana Pascoal, pelo apoio incansável ao longo deste percurso.

Bibliografia:

1. Kim SD, Cho KS. Samter's Triad: State of the art. Vol. 11, Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. Korean Society of Otolaryngology; 2018. p. 71–80.
2. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. Vol. 14, Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2014. p. 1–6.
3. Pongdee T. Aspirin-exacerbated respiratory disease : AERD. Am Acad Allergy, Asthma Immunol. 2015;66(6):411–3.
4. Li K, Lee A, Abuzeid W. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Med Sci. 2019 Mar 17;7(3):45.
5. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. Vol. 274, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. Springer Verlag; 2017. p. 1291–300.
6. Steinke JW, Wilson JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Pathophysiological insights and clinical advances. Vol. 9, Journal of Asthma and Allergy. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 37–43.
7. History of AERD (Samter's Triad) | The Samter's Society [Internet]. [cited 2019 Oct 11]. Available from: <https://www.samterssociety.org/history-of-aerd>
8. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or Other Nonsteroidal Inflammatory Agent Exacerbated Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):653-657.e1.
9. Pinto A. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações. 2ª. Lidel - Edições Técnicas Ida, editor. Lidel - Edições Técnicas Ida; 2009. 209–210 p.
10. Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1189–96.
11. De Weck AL, Gamboa PM, Esparza R, Sanz ML. Hypersensitivity to Aspirin and Other Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). Vol. 12, Current Pharmaceutical Design. 2006.
12. Longo DL, Laidlaw TM, Boyce JA. Basic Implications of Clinical Observations Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease-New Prime Suspects. 2016.
13. Picado C, Fernandez-Morato JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:291–6.
14. Steinke JW, Payne SC, Borish L. Interleukin-4 in the Generation of the AERD

- Phenotype: Implications for Molecular Mechanisms Driving Therapeutic Benefit of Aspirin Desensitization. *J Allergy*. 2012;2012:1–9.
15. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*. 1998 Feb 15;101(4):834–46.
 16. Steinke JW, Liu L, Huyett P, Negri J, Payne SC, Borish L. Prominent role of IFN- γ in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4).
 17. Arosa FA, Cardoso EM, Pacheco FC. Fundamentos de Imunologia. 2^a. Lidel ETL, editor. Lidel - Edições Técnicas Ida; 2012. 317,318.
 18. Steinke JW, Borish L. Factors driving the aspirin exacerbated respiratory disease phenotype. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:35–40.
 19. Liu T, Laidlaw TM, Katz HR, Boyce JA. Prostaglandin E2 deficiency causes a phenotype of aspirin sensitivity that depends on platelets and cysteinyl leukotrienes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 15;110(42):16987–92.
 20. Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. Vol. 280, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 41–56.
 21. Feng X, Ramsden MK, Negri J, Baker MG, Payne SC, Borish L, et al. Eosinophil production of prostaglandin D2 in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct 1;138(4):1089-1097.e3.
 22. Drake LY, Kita H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. *Immunol Rev*. 2017;278(1):173–84.
 23. Ledford DK, Lockey RF. Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug–Exacerbated Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):590–8.
 24. Yoo HS, Shin YS, Liu JN, Kim MA, Park HS. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013 Nov;162(4):340–5.
 25. Lee JY, Kim HM, Ye YM, Bahn JW, Suh CH, Nahm D, et al. Role of staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies in aspirin-intolerant asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27:341–6.
 26. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):607–14.
 27. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med*.

- 2018;135:62–75.
28. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bermanian MH, Fallahpour M, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol*. 2015 Oct 1;160(2):349–57.
 29. Bergmann KC, Zuberbier T, Church MK. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):459–60.
 30. Guillén D, Bobolea I, Calderon O, Fiandor A, Cabañas R, Heredia R, et al. Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015 Jun 20;25(2):133–5.
 31. Aksu K, Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(3):208–10.
 32. Phillips-Angles E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):842–5.
 33. Porcaro F, Di Marco A, Cutrera R. Omalizumab in patient with aspirin exacerbated respiratory disease and chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Pulmonol*. 2017 May;52(5):E26–8.
 34. Hayashi H, Mitsui C, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, Kinoshita A, et al. Suppression of Lipid Mediators By the Humanized Anti-IgE Antibody Omalizumab in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):AB86.
 35. Lang DM, Aronica MA, Maierson ES, Wang X-F, Vasas DC, Hazen SL. Omalizumab can inhibit respiratory reaction during aspirin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(1):98–104.
 36. Kurosawa M, Ogawa E, Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: a 48-week pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019 Sep 16;51(5):213–21.
 37. Gevaert P, Bruaene N Van, Cattaert T, Steen K Van, Zele T Van, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989–95.
 38. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):1045–7.

39. Méndez Sánchez A, Gutiérrez Martínez JR, Coca Pelaz A, Vázquez Piñera MA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in a Pediatric Patient Treated with Mepolizumab. *Arch Bronconeumol*. 2019 Jan;55(1):55–7.
40. Mahdavinia M, Batra PS, Codispoti C. Mepolizumab utility in successful aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease in a refractory case. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Sep;123(3):311–2.
41. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016 Feb 2;315(5):469–79.
42. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462-2465.e1.
43. Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(2):84–93.
44. Maspero J, Harrison T, Werkström V, Wu Y, Gopalan G, Zangrilli J. Clinical Efficacy of Benralizumab in Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma and Nasal Polyposis: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):AB12.
45. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Vol. 9, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010. p. 325–38.
46. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. Vol. 136, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2015. p. 1431–40.