



# Asma Brônquica

## Tipos de Asma

### Asma por Aspirina

#### »» Um Pouco da História da Aspirina e dos AINEs

Cerca de 0,3-0,6% da população normal, 3 a 21% (1) dos pacientes adultos com asma, dependendo do método de diagnóstico utilizado, e 20% de portadores de asma severa, apresentam idiossincrasia a aspirina ou a outros antiinflamatórios não-hormonais (AINH) como: indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, naproxen, sulfpirazona, fenilbutazona, sulindac, diflunisal ....

De acordo com as características clínicas, a intolerância a aspirina e a outros antiinflamatórios não-hormonais foi dividida em três grandes grupos: Tipo A – asma e/ou rinite; Tipo B – urticária/angioedema e Tipo C – a combinação dos tipos A e B. Os pacientes do grupo A apresentam o que se convencionou chamar de asma induzida por aspirina (AIA), cuja síndrome clínica é constituída por rinosinusite (geralmente com pólipos nasais), sensibilidade a aspirina e asma, e que foi descrita por F. Widal e colaboradores em 1922. Esta entidade clínica, posteriormante chamada de "triade da aspirina" (Síndrome de Samter) foi popularizada em 1968 por trabalhos de Samter e Beers (2-4). A atopia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes (1), determinando manifestações precoces de rinite e asma, sem que haja, entretanto, relação com a intolerância a aspirina ou polipose nasal. Em cerca de 6% dos pacientes identifica-se história de intolerância familiar à aspirina (1).

A AIA inicia-se freqüentemente após uma infecção viral. É quatro vezes menos comum em crianças do que em adultos, sendo maior a incidência em adultos do sexo feminino na proporção de 2.3:1. Pacientes do sexo feminino exibem ainda um início dos sintomas mais precoce (cerca de  $\pm$  3 anos), com progressão para asma severa mais rápida que o sexo masculino.

Na maioria dos casos os primeiros sintomas ocorrem durante a terceira ou quarta décadas de vida, através de intensa rinite vasomotora. Com o passar dos meses ocorrem congestão nasal crônica (92%), rinorréia (89%), espirros (51%) e redução na olfação (65%), evidenciando o exame físico polipose nasal (5-7). Subseqüentemente, desenvolve-se a asma brônquica e posteriormente a intolerância química à aspirina. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam urticária e/ou angioedema ou exacerbação de urticária preexistente (8).

Pacientes com AIA não apresentam reação positiva ao teste cutâneo com aspirina ou aos AINHS e não apresentam anticorpos AINH IgE-específicos (9,10). A AIA não é baseada na reação antígeno-anticorpo e sim por uma ação farmacológica da droga, inibindo a enzima ciclooxigenase (COX) (11). A taxa de IgE total nestes pacientes é normal.

Dentro de quinze minutos a uma hora após a ingestão de aspirina, mesmo em pequenas doses como 10 mg, os pacientes apresentam a crise de asma, com rinorréia e irritação conjuntival e às vezes intenso rubor facial e cervical. Pacientes com AIA continuam a apresentar asma severa persistente, perene, mesmo após anos de suspensão de aspirina ou AINH. A

AIA geralmente é severa sendo que cerca de 50% dos pacientes necessitam de corticóides por via oral para controlar a doença.

O diagnóstico de AIA é confirmado através do teste de provocação que pode ser efetuado utilizando-se quatro vias de administração: oral, brônquica (inalação), nasal, e a raramente usada fora do Japão, a via venosa. Algumas normas devem ser observadas antes do teste como: estar em estado estável com  $VEF_1 > 70\%$ , abster-se do uso de  $\beta_2$ -agonistas de curta duração de ação por 8 h e 24 h para os de longa duração, abster-se de teofilina por 24-48 h, os anti-histamínicos devem ser descontinuados 1-2 semanas antes do teste, permitindo-se, entretanto, o uso de prednisona oral que não deve exceder 10mg.

O protocolo oral de provocação é executado em três dias consecutivos (12) sempre em ambiente hospitalar. No primeiro dia, dependendo da história e do grau de sensibilização à aspirina, utiliza-se dose entre 3 e 30 mg (13-15). No segundo dia, duas doses adicionais, dobradas, são ingeridas a intervalo de três horas. No terceiro dia, três doses maiores são ingeridas a intervalos de três horas, até um máximo de 650 mg. O teste acaba quando a determinada dose ocorre queda do  $VEF_1$  em 20% ou mais, acompanhada de reações oculonasais (edema periorbitário, cefaléia paranasal, rinorréia, congestão nasal). As reações ocorrem em média 50 minutos após a ingestão da aspirina, variando de 20 a 120 min (16). Um teste é considerado negativo se o paciente tolera 650 mg sem queda do  $VEF_1$  com ausência de sintomas. Na atualidade, o teste de provocação pela aspirina inclui a medida do  $LTE_4$  urinário pois, reações respiratórias severas durante o teste cursam com a elevação da  $LTE_4$ .

Reações a aspirina inalada ocorrem após um minuto de inalação, o que permite intervalos menores entre as doses, 30-60 min, podendo o teste ser efetuado em um único dia. O  $VEF_1$  e a CVF são medidas aos 10, 20 e 30 minutos após cada dose. Os testes por via oral e inalação apresentam boa acurácia e sensibilidade, sendo o método por inalação mais seguro que o teste por via oral (**Tabela 1**), revertendo-se o broncoespasmo mais rapidamente com  $\beta_2$ -agonistas veiculados por inalação (13-15). Quando de reações mais severas ou persistentes utiliza-se a metilprednisolona por via endovenosa.

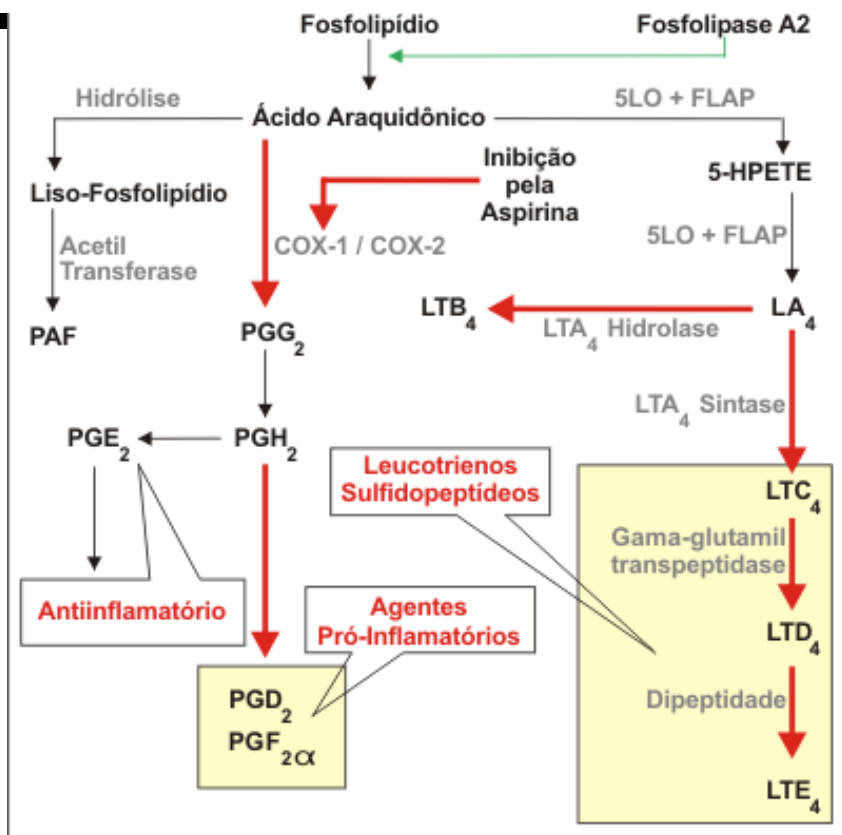
**Tabela 1 — Tabela comparativa dos testes de provocação da aspirina**

Teste de Provocação	Oral	Inalação
Início de ação	60 ± 10 min	20 ± 10 min
Doses de aspirina	10 a 650 mg	1 a 25 mg
Duração do teste	Em torno de 8 h por vários dias	Em torno de 4 h em um único dia
Manifestações não-respiratórias	Freqüentes Mal-estar 80%, Vômitos 20%, Sintomas óculo-nasais 40%, Edema de Quincke - 10%	Raras Rinorréia
Tratamento das reações adversas	Difícil	Fácil
Hospitalização em UTI	Às vezes	Nunca descrita

## A Teoria da Ciclooxygenase

Fosfolipídio → Fosfolipase A2

Acredita-se que a crise asmática ocorra devido à



inibição específica da enzima ciclooxigenase (COX) pela aspirina (**Figura 1**). A COX existe na forma de duas isoenzimas, codificadas por genes distintos – a COX-1 constitutiva e a COX-2 indutível. As substâncias originadas a partir da atividade da COX-1 estão envolvidas em funções fisiológicas. Ao contrário, a COX-2 catalisa a produção das prostaglandinas que são mediadoras de processos inflamatórios. A COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios em várias células como as do epitélio brônquico, fibroblastos, macrófagos alveolares e monócitos sanguíneos. Estas enzimas medeiam a oxigenação do ácido araquidônico, determinando a formação de prostaglandinas. Bloqueada esta via pela aspirina, acredita-se que haja um desvio pela via da 5-lipoxigenase, formando-se então grandes quantidades de leucotrienos, considerados os maiores mediadores da AIA. Segundo Szczeklik (17), a aspirina promove a ativação dos cys-LTs pela supressão dos efeitos endógenos da PGE<sub>2</sub> que apresenta importante papel na regulação da inflamação. A PGE<sub>2</sub> produzida nos pulmões previne

a excessiva atividade da via da 5-LO, inibe a transmissão colinérgica, previne a liberação de mediadores pelos mastócitos e previne a broncoconstrição induzida pela aspirina. Após teste de provocação com aspirina, os pacientes com AIA não apresentam alterações nas dosagens de prostanóides com ação pró-inflamatória como a PGD<sub>2</sub>, a PGF<sub>2α</sub> e a PGF<sub>2</sub>, porém demonstram redução significativa nos níveis de PGE<sub>2</sub>. Desta forma, a síntese alterada desta prostaglandina após as interações da aspirina ou dos AINHs com as enzimas COXs parece ser decisiva na patogênese da AIA.

Esta hipótese pode ser confirmada através da pré-inalação de PGE<sub>2</sub> por pacientes com AIA, antes do teste de broncoprovocação pela lisina-aspirina. A PGE<sub>2</sub> impede o broncoespasmo pela supressão da síntese de cys-LTs, o que é confirmado pela não elevação dos níveis de LTE<sub>4</sub> na urina (18). A análise das secreções nasais de pacientes com intolerância a aspirina submetidos a testes de provocação, oral ou por inalação, apresenta níveis reduzidos de prostaglandinas, aumento da triptase, histamina e leucotrienos (19-22).

Estudos mais recentes (23) sugerem uma nova hipótese com a participação genética, levando a maior expressão da enzima LTC<sub>4</sub> sintase na parede brônquica de pacientes com AIA. O gene da LTC<sub>4</sub> sintase localiza-se no cromossomo 5q35 (24). Apenas células que expressam a LTC<sub>4</sub> sintase podem gerar cys-LTs. Em biópsias brônquicas de pacientes com AIA as células que mais expressam a LTC<sub>4</sub> sintase são os eosinófilos (71%), mastócitos e macrófagos. Eosinófilos do sangue de pacientes com AIA apresentam mais mRNA para a LTC<sub>4</sub> sintase. Cowburn (23) encontrou frequência de expressão para a LTC<sub>4</sub> sintase cinco vezes maior em eosinófilos de fragmentos de biópsias brônquicas de pacientes com AIA do que naqueles por asma não induzida por aspirina (ANIA) e 19 vezes maior do que em indivíduos normais. Este aumento sugere que a expressão da enzima LTC<sub>4</sub> sintase pode ser aumentada por citocinas do microambiente pulmonar na AIA. O aumento da expressão de LTC<sub>4</sub> sintase em fragmentos de biópsias brônquicas de pacientes com AIA foi a única enzima ou marcador celular que se correlacionava significativamente com a hiper-responsividade gerada pela lisina-aspirina inalada.

Pacientes com AIA são sensíveis aos Cys-LTs por inalação. Recentemente as seqüências DNA dos receptores Cys-LT1 (25,26) e Cys-LT2 (27,28) foram descritas. Ambos são agonistas semelhantes, apresentando maior afinidade para o LTD<sub>4</sub> e para o LTC<sub>4</sub> do que pelo LTE<sub>4</sub>. Nos pacientes com AIA os receptores Cys-LTs ainda não foram caracterizados, o que talvez possa explicar sua alta sensibilidade ao LTE<sub>4</sub>. Uma razão para o aumento da ação farmacodinâmica dos Cys-LTs nos pacientes com AIA talvez possa ser explicada pela diminuída capacidade de biosíntese das lipoxinas (LX) (29,30). As lipoxinas são derivados antiinflamatórios do ácido araquidônico, produtos de lipooxigenação. Eles são gerados principalmente pelo metabolismo transcelular e comportam-se como antagonistas funcionais dos leucotrienos (31). Deficiência de 15-epi-lipoxinas, especialmente de isômeros ativos, que originam-se durante o bloqueio da COX-2 pelos AINHs, pode ser o fator que contribui para a perpetuação e curso clínico prolongado da AIA (32).

Por fim existem alguns aspectos clínicos práticos que devem ser ressaltados:

- 1** - Se o paciente asmático apresentar radiografias e/ou CT normais dos seios da face, a probabilidade de AIA torna-se baixa.
- 2** - Pacientes com evidências de doenças respiratória alta ou baixa mediada pela IgE apresentam também baixa probabilidade para AIA.
- 3** - Pacientes com AIA que utilizam o paracetamol para analgesia, podem eventualmente apresentar reação cruzada (33). Iniciar a terapia com metade de um comprimido e observar por 2 a 3 horas, para verificar o aparecimento de sintomas que ocorrem em não mais do que 5% dos pacientes. O paracetamol é um inibidor fraco, tanto da COX-1 como da COX-2 e inibe uma COX isoenzima distinta, a COX-3. Inibe a COX-1 somente com doses muito altas, geralmente acima de 1000 mg. É rara a reação cruzada com a utilização de doses convencionais (<650 mg).
- 4** - Pacientes com AIA podem fazer uso sem maiores problemas de salicilamida, salicilato sódico, benzidamina, cloroquina, azapropazona e dextropropoxifeno. Estas drogas são desprovidas de ação anti-COX ou são fracos inibidores da COX-2 (34).
- 5** - Nimesulide e meloxicam que apresentam ação inibitória predominante para COX-2, induzem a broncoconstrição leve, porém somente com altas doses (35,36).
- 6** - Pacientes com AIA esporadicamente apresentam reação-cruzada com o hemisuccinato de hidrocortisona, que pode determinar-lhes broncoconstrição (37). Esta reação tem sido atribuída mais a molécula de succinato do que a uma sensibilidade cruzada, pelo fato de que o succinato de hidrocortisona provoca sintomas mesmo em pacientes submetidos a dessensibilização para a aspirina.
- 7** - Ainda prosseguem estudos para determinar se os novos inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib) apresentam reação cruzada com inibidores da COX-1. As evidências são de que esta reação não ocorre em pacientes com reações adversas à aspirina. Desta forma, os inibidores seletivos da COX-2 são no momento os analgésicos/antiinflamatórios de preferência para uso em hipersensíveis à aspirina e pacientes com AIA (38).

**Bibliografia:**

- 01 .Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432.
- 02 .Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: *From Genetics to Quality of Life*. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, pg 58, 1996.
- 03 .Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 1970; 45:321.
- 04 .Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975.
- 05 .Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M et al. Clinical characteristics of aspirin-induced asthma: The AIANE study. *Abstracts from Lancet conference "Challenge of Asthma" - Tours, France 8-10 Oct 1997*.
- 06 .Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52:613.
- 07 .Szczeklik A. Aspirin sensitivity, rhinitis and asthma. *Eur Resp Rev* 1997; 7:292.
- 08 .Juhlin L, Michelsson G, Zetterstrom D. Urticaria and asthma induced by food-and-drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:92.
- 09 .Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin sensitive asthma. *Cheset* 1985; 87:386.
- 10 .Weltman JK, Szaro RP, Settupane GA. An analysis of the role of IgE in intolerance to aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978; 34:273.
- 11 . Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232.
- 12 .Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: *Allergy: Principle and Practice*, 4th ed (Middleton F, Reed CF, Ellis EF et al, eds). St Louis, Mo: Mosby Year-Book Inc., 1993:1747.
- 13 .Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:232.
- 14 .Bianco S, Robuschi M, Petrigli G. Aspirin insensitivity in asthmatics. *Br Med J* 1981; 282:146.
- 15 .Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3:527.
- 16 .McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma: detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:198.
- 17 .Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18:15.
- 18 .Sestini P, Armetti L, Gambaro G et al. Inhaled PGE<sub>2</sub> prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:572.
- 19 .Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD et al. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1998; 137:847.
- 20 .Picado C, Ramis I, Rosello J et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:65.
- 21 .Fischer AR, Rosemberg MA, Lilly CM et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:1046.

22. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B et al. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:807.
23. Cowburn A, Sladek K, Soja J et al. Overexpression of leukotriene C 4 synthase in bronchial biopsies of aspirin-intolerant asthmatics. *J Clin Invest* 1998; 101:834.
24. Penrose JF, Spector J, Baldasaro M, et al. Molecular cloning of the gene for human leukotriene C 4 synthase: organization, nucleotide sequence, and chromosomal localization to 5q35. *J Biol Chem* 1996; 271:11356.
25. Sarau HM, Ames RS, Chambers J et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of a cysteinil leukotriene receptor. *Mol Pharmacol* 1999; 56:657.
26. Lynch KR, O'Neil GP, Liu Q et al. Characterization of the human cysteinil leukotriene Cys-LT1 receptor. *Nature* 1999; 399:789.
27. Takasaki J, Kamohara M, Matsumoto M, et al. The molecular characterization and tissue distribution of human cysteinil leukotriene Cys-LT2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274:316.
28. Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ et al. Characterization of the human cysteinil leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem* 2000; 39:30531.
29. Sanak M, Bazan-Socha S, Clish CB et al. Altered lipoxin and 15-epi-lipoxin A (4) production by peripheral blood eosinophils in human asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A91.
30. Sanak M, Levy BD, Clish CB et al. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000; 16:44.
31. Serhan CN, Takano T, Maddox JF. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 and stable analogs on lipoxin A4 potent inhibitors of acute inflammation. Receptors and pathways. *Adv Exp Med Biol* 1999; 447:133.
32. Bandeira-Melo C, Bozza PT, Diaz BL et al. Cutting edge: lipoxin (LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking. *J Immunol* 2000; 164:2267.
33. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:480.
34. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000; 118:1470.
35. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G, et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46(suppl):115.
36. Kosnik M, Music E, Matjaz F et al. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998; 53:1231.
37. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, et al. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:530.
38. Dahlén B, Szczeklik, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:142.

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter  
Serralheiro

**Início << Índice Tipos de Asma**  
**Anterior << Asma e Refluxo Gastroesofágico**

**Próximo >> Asma de Exercício**  
**– Broncoconstrição Esforço-induzida**