



Asma

TIPOS DE ASMA

ASMA POR ASPIRINA

»Um Pouco da História da Aspirina e dos AINEs

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (AERD) é um subtipo distinto e importante de asma e rinossinusite crônica com pólipos nasais. Durante uma metanálise recente, a prevalência de AERD entre todos os asmáticos foi de 7,2%, e se a asma foi grave, a prevalência aumentou para 14,9%.¹ São aqueles pacientes que apresentam idiosincrasia à aspirina ou a outros Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs) como: indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, piroxicam, naproxen, sulfpirazona, fenilbutazona, sulindac, diflunisal

De acordo com as características clínicas, a intolerância à aspirina e a outros AINHs 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 Doença Respiratória Exacerbada à Aspirina (AERD), também conhecida como Asma Induzida por Aspirina (AIA) ou a Tríade de Samter, descrita em 1922 Widal et al.² caracterizada pela tetrade clínica de sensibilidade à aspirina, asma, pólipos nasais e eosinofilia. A ingestão de aspirina / AINH desencadeia reações agudas nas vias aéreas superiores e inferiores.

Esta entidade clínica, posteriormente chamada de "tríade da aspirina" (Síndrome de Samter), foi popularizada em 1968 por trabalhos de Samter e Beers.³⁻⁵ A atopia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes.⁶ No caso típico, os sintomas de sinusite crônica estão presentes por muitos anos antes do surgimento de asma. A rinite começa como rinorreia aquosa, que se desenvolve durante a terceira ou quarta décadas de vida. A rinorreia se torna progressivamente mais grave e é complicada pela formação de pólipos nasais e sinusite, em média, dois anos após o seu início. Os sintomas de asma aparecem associados ao desenvolvimento de asma aguda após a ingestão de inibidores da COX-1. Em cerca de 6% dos pacientes identifica-se história de intolerância familiar à aspirina.⁶

A AIA inicia-se frequentemente 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 ± 3 anos), com progressão para asma severa mais rápida que o sexo masculino.

Com o passar dos meses ocorrem congestão nasal crônica (92%), rinorreia (89%), espirros (51%) e redução na olfação (65%), evidenciando o exame físico polipose nasal.⁷⁻⁹ Subsequentemente, 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.¹⁰

Apresentam sinusite de vários seios paranasais durante a doença. A inflamação dos seios é acompanhada de anosmia recorrente, infecção e às vezes há necessidade de cirurgia para a remoção de pólipos para alívio da congestão crônica. Opacificação de um ou mais seios da face nas radiografias simples pode ser encontrada em 90% dos pacientes, enquanto que na tomografia se detecta o espessamento da mucosa, resultado da sinusite hiperplástica crônica e, às vezes, nível hidroaéreo.

Pacientes com AIA não apresentam reação positiva ao teste cutâneo com aspirina ou aos AINHs e não apresentam anticorpos AINH IgE-específicos.^{11,12} A AIA não é baseada na reação antígeno-anticorpo e sim por uma ação farmacológica da droga, inibindo a enzima ciclooxigenase (COX).¹³ A taxa de IgE total nestes pacientes é normal. Todavia, embora AIA não atópica seja comum, um subgrupo de pacientes desenvolve níveis elevados de IgE sérica total.¹⁴ Patologicamente a AIA está

associada à ativação de mastócitos¹⁵⁻¹⁷ e à inflamação eosinofílica grave na mucosa respiratória.¹⁸

Foi observado que os pacientes com AERD/AIA desenvolvem reações respiratórias leves a moderadas quando bebem álcool. A prevalência de reações nas vias respiratórias superiores induzidas pelo álcool (rinorreia e / ou congestão nasal) em pacientes com AERD foi de 75% em comparação com 33% naqueles com asma tolerante à aspirina. A prevalência de reações nas vias respiratórias inferiores pelo álcool (sibilos e / ou dispneia) foi de 51% em comparação aos 20% do encontrado em asmáticos que toleram a aspirina. Essas reações geralmente não eram específicas para um tipo de bebida alcoólica e muitas vezes ocorreram após a ingestão de apenas alguns goles da bebida.¹⁹

Dentro de quinze minutos a uma hora após a ingestão de aspirina, mesmo em pequenas doses como 10 mg, os pacientes apresentam crise de asma, com rinorreia 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 corticoides 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), intranasal 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 β_2 -agonistas de curta ação por 8 h e 24 h para os de longa ação, 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 prednisolona oral que não deve exceder 10mg.

O protocolo oral de provocação por longo tempo foi executado em três dias consecutivos²⁰ sempre em ambiente hospitalar. Entretanto, ao longo do tempo este se tornou insustentável (se os testes de provocação fossem negativos) devido aos altos custos e tempo.²¹⁻²⁴

O teste de provocação de aspirina evoluiu para ambulatorial sendo perfeitamente seguro, com importante redução no tempo de sua execução e nos custos. No final da década de 1990 junto com cortadores de comprimidos e doses de aspirina disponíveis (81 e 325 mg) foram efetuadas modificações nas doses (40,5 – 60,75 – 101,25 – 162 e 325 mg) descartando-se a dose máxima anteriormente usada de 650 mg.²⁵ A dose provocativa média em todos os estudos foi de aproximadamente 60 mg. Durante os testes de aspirina oral, o pré-tratamento com montelucaste preveniu de forma significativa o broncospasmo e este pré-tratamento agora é padrão.^{26,27}

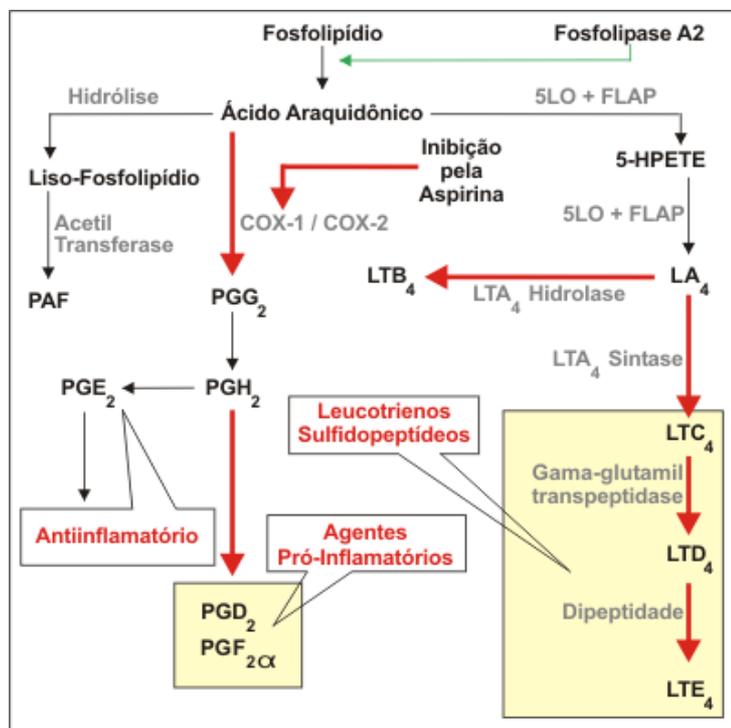
Em 2007, um comitê internacional de especialistas²⁸ alterou o intervalo entre as doses crescentes de aspirina de 180 para 90 minutos. Apesar de abreviar o tempo entre as doses, não ocorreram problemas de segurança ou nos efeitos adversos.

Evolutivamente, dois estudos propuseram a redução do tempo até a conclusão da dessensibilização com aspirina. Pelletier et al.²⁹ sendo que em um segundo estudo, DeGregorio et al.³⁰ apresentaram seus resultados com o uso de um intervalo de dosagem de 90 minutos destinado a completar a dessensibilização em um dia somente. Seu estudo incluiu doses de provocação de 40,5, 81 e 161 mg e um período obrigatório de 3 horas de observação após o início das reações.²⁷ Atualmente, na maioria das clínicas, o teste de provocação da aspirina e a dessensibilização ocorrem simultaneamente. Em pacientes com suspeita de AERD, a dessensibilização é planejada e, portanto, a parte inicial da provocação confirma o diagnóstico e o restante do processo dessensibiliza com sucesso o paciente. O tratamento com aspirina após a dessensibilização é agora reconhecido como o padrão de tratamento para pacientes com AERD.

Quando de reações mais severas ou persistentes utiliza-se a metilprednisolona por via endovenosa. Pacientes com AIA esporadicamente apresentam reação cruzada com o succinato de hidrocortisona, que deve ser evitado, pois pode determinar-lhes broncoconstrição.³¹ 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 à dessensibilização para a aspirina.

A Teoria da Ciclo-oxigenase

Acredita-se que a patologia ocorra por uma desregulação da função da via 5-Lipo-oxigenase/leucotrieno C_4 sintase (LTC_4)

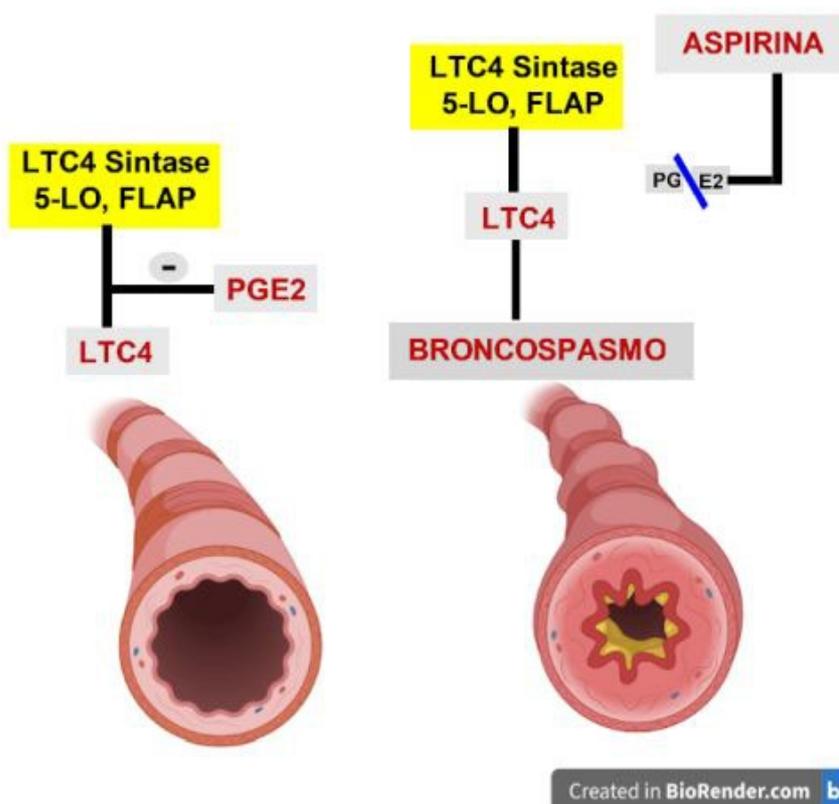


levando à inibição específica da enzima ciclo-oxigenase (COX) pela aspirina (**Figura 1**). A COX existe na forma de duas isoenzimas, codificadas por genes distintos – a COX-1 constitutiva e a COX-2 indutível. As substâncias originadas a partir da atividade da COX-1 estão envolvidas em funções fisiológicas. 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-lipo-oxigenase, formando-se então grandes quantidades de leucotrienos, considerados os maiores mediadores da AIA.

Segundo Szczeklik,³² a aspirina promove a ativação dos cys-LTs pela supressão dos efeitos endógenos da PGE₂ que apresenta importante papel na regulação da inflamação. A PGE₂ através dos receptores prostanoides E₂ produzida nos pulmões previne a excessiva atividade da via da 5-LO, inibe a transmissão colinérgica, previne a ativação e liberação de mediadores pelos mastócitos e previne a broncoconstrição induzida pela aspirina.

A AIA é caracterizada por quantidades aumentadas de LTC₄ sintase, particularmente em eosinófilos e mastócitos. A atividade do complexo enzimático formador de leucotrieno é modulada pelas prostaglandinas E₂ e D₂. A inibição da produção de PGE₂ (**Figura 2**) pela aspirina e AINEs resulta em um aumento acentuado na síntese de LTC₄ e em consequente broncoconstrição.

ASMA INDUZIDA por ASPIRINA



Created in BioRender.com bio

Na AIA, os AINEs inibem a ciclo-oxigenase alterando o metabolismo da 5-lipo-oxigenase gerando em excesso cys-LTs e grandes quantidades de prostaglandina D₂ (PGD₂) pelos mastócitos, causando broncospasmo.³³ Um biomarcador para a função desregulada dos mastócitos na AIA é a excreção urinária elevada de metabólitos de cys-LTs, ou seja, LTE₄ e o tetranor-PGDM, sendo este o produto dominante da ciclo-oxigenase dos mastócitos,^{34,35} durante uma provocação de aspirina oral.

Estudos demonstram que tanto a Interleucina-33 (IL-33) como a *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) são expressos fortemente pelo tecido de pólipos nasais de pacientes com AIA.^{36,37} Deste modo, a IL-33 é um componente de uma resposta imune inata Tipo 2 conduzida por cys-LTs que conduz à ativação patogênica de mastócitos e contribui substancialmente para a patogênese de AERD. Em um modelo em murídeos com AIA, o bloqueio da IL-33 e de seu receptor previne as mudanças induzidas pela aspirina na função pulmonar assim como a liberação de mediadores pelos mastócitos.³⁶ Logo, é possível que drogas que bloqueiem as funções da IL-33 possam ter aplicações terapêuticas em AERD. O TSLP contribui para a geração de PGD₂ pelos mastócitos, que por sua vez facilita a eosinofilia tecidual na polipose nasal e na AERD.³⁷

Tratamento

Evitar a utilização de AINH. Se necessitar de analgesia dar preferência ao paracetamol que é um fraco inibidor da COX-1. Pacientes com AIA que utilizam o paracetamol para analgesia podem eventualmente apresentar reação cruzada.³⁸ 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 isoenzima COX 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).

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-2.³⁹

Nimesulide e meloxicam, que apresentam ação inibitória predominante para COX-2, induzem à broncoconstrição leve, porém somente em altas doses.^{38,41}

Ainda prosseguem estudos para determinar se os inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe) apresentam reação cruzada com inibidores da COX-1. As evidências são de que esta reação não ocorra em pacientes com reações adversas à aspirina. Desta forma, os inibidores seletivos da COX-2 são no momento os analgésicos/anti-inflamatórios de preferência para uso em hipersensíveis à aspirina e pacientes com AIA.^{42,43}

O tratamento da AIA não é diferente dos outros tipos de asma. Entretanto, um alto percentual de pacientes com AIA necessita de tratamento em longo prazo com corticoide sistêmico.

Os corticoides se constituem na principal terapêutica para a inflamação das vias aéreas, principalmente no contexto de eosinofilia. O uso regular de corticoides intranasais demonstrou diminuir a eosinofilia, reduzir o tamanho do pólipo e melhorar os sintomas nasossinusais.⁴⁴⁻⁴⁶

Hayashi et al.³⁵ apresentaram recentemente evidências convincentes de que o omalizumabe pode ser um tratamento útil para certos pacientes com essa condição. No grupo estudado após 3 meses de tratamento com omalizumabe não ocorreu aumento significativo de LTE₄ e PGDM na análise de urina de 24 horas em comparação com o grupo placebo. Ocorreu ainda melhora significativa nos escores de sintomas de asma. O omalizumabe passa a ser um possível alvo terapêutico para aquele subgrupo de pacientes com AIA que apresentem pelo menos algum resultado positivo no teste de IgE específico para alérgenos ambientais comuns.⁴⁷

Metanálises e declarações de consenso apoiam o uso de drogas modificadoras de leucotrieno como um agente opcional no tratamento da rinosinusite crônica com pólipo nasal em pacientes com AIA com base na melhora dos sintomas.^{44,49} No entanto, são necessários estudos adicionais para esclarecer o custo benefício, assim como o grau e a estabilidade do ganho terapêutico.

Os produtos biológicos estão indicados para os pacientes com doença alérgica refratária e malcontrolada com contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico de 150–300 células/ μ l, na Etapa 5 da GINA, para fenótipos graves de asma eosinofílica e agora disponíveis para o tratamento de pólipos nasais. São medicações adjuvantes que contribuem para a descontinuação gradual dos corticoides, contribuindo para a retirada do corticoide oral crônico.⁵⁰ Os agentes biológicos atuam contra as citocinas que demonstraram estar envolvidas na fisiopatologia da inflamação encontrada nos pólipos nasais.⁵¹ O Dupilumabe (anti-IL-4 / anti-IL-13) é o único agente biológico até agora com aprovação pela *US Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como tratamento para rinosinusite crônica com pólipos nasais.⁵² Vários estudos de Fase 3 em andamento estão avaliando ainda mais esses agentes em pacientes com pólipos nasais (incluindo mepolizumabe NCT03085797 (SYNAPSE) e dupilumabe NCT02912468 (SINUS-24) e ainda para o benralizumabe e reslizumabe. Custos elevados, o risco de anafilaxia e o uso de injeção subcutânea são fatores limitantes na aplicação generalizada de tais tratamentos atualmente.⁵¹

A cirurgia endoscópica dos seios da face é geralmente reservada para pacientes que não tiveram um benefício no tratamento médico convencional em relação aos sintomas. A cirurgia visa a remover pólipos, bem como melhorar o acesso ao tratamento tópico em curso, pois a eficácia dos corticoides intranasais inalados fica aumentada após a cirurgia do seio nasal. A cirurgia geralmente envolve a remoção de pólipos que obstruem a cavidade nasal e procedimentos para abrir e remover pólipos dos seios paranasais. Uma revisão retrospectiva de 101 pacientes com AERD submetidos à polipectomia mostrou melhora nas vias aéreas nasais um ano após o procedimento em 60% dos pacientes.⁵³ No mesmo estudo, a asma um ano após a polipectomia melhorou subjetivamente em 30%, piorou em 14% e permaneceu inalterada no restante. English⁵⁴ avaliou 205 pacientes com AIA e intolerância à aspirina. Os resultados indicaram melhora da asma por períodos relativamente longos e a possibilidade na redução do corticoide foi possível na maioria dos pacientes.

A dessensibilização com aspirina é recomendada para CRSwNP com AERD após a cirurgia. Evidências apoiam o uso de dessensibilização com aspirina para reduzir a recorrência do pólipos e reduzir a necessidade de outros medicamentos e melhorar os escores de qualidade de vida.^{55,56}

Um teste de provocação ou dessensibilização com aspirina oral deve ser considerado em todos os pacientes com rinosinusite e asma que relatem qualquer história de sintomas respiratórios após a ingestão de medicamentos AINH, pois 15 a 20% dos pacientes com asma que têm pansinusite e que referem uma história de sintomas respiratórios após a ingestão de AINH terão um teste de provocação de aspirina negativo.^{55,57}

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Asma e Refluxo Gástrico](#)

[Home](#)

[Próximo >> Asma de Exercício](#)
[- Broncoconstrição Esforço-induzida](#)

Referências

- 01.Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:676-681.e1.
- 02.Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Paris: *Press Med* 1922; 189-93.
- 03.Szczeklik A. Mechanisms of aspirin-induced asthma. In: *From Genetics to Quality of Life*. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, pg 58, 1996.
- 04.Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 1970; 45:321-8.
- 05.Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975-83.
- 06.Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432-36.
- 07.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.
- 08.Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52:613-9.

- 09.Szczeklik A. Aspirin sensitivity, rhinitis and asthma. *Eur Resp Rev* 1997; 7:292.
- 10.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; 50:92-8.
- 11.Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin sensitive asthma. *Chest* 1985; 87:386-91.
- 12.Weltman JK, Szaro RP, Settipane GA. An analysis of the role of IgE in intolerance to aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978; 34:273-81.
- 13.Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231:232-5.
- 14.Johns CB, Laidlaw TM. Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28:287-289.
- 15.Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, 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; 94:1046-1056.
- 16.Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:245-252.
- 17.Boyce JA. Aspirin sensitivity: lessons in the regulation (and dysregulation) of mast cell function. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144:875-881.
- 18 Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:90-96.
- 19.Cardet JC, White AA, Barrett NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, Bhattacharyya N, Laidlaw TM. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:208-13.
- 20.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.
- 21.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; 84:232-41.
- 22.Bianco S, Robuschi M, Petrigli G. Aspirin insensitivity in asthmatics. *Br Med J* 1981; 282:146.
- 23.Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3:527-34.
- 24.McDonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma: detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:198-207.
- 25.Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:406-10.
- 26.White AA, Stevenson DD, Simon RA. The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirinexacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:330-5.
- 27.White AA, Donald D, Stevenson D. Aspirin desensitization: Faster protocols for busy patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1181-3.
- 28.Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, Simon RA, Wald J, Woessner KM; Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:172-4.
- 29.Pelletier T, Roizen G, Ren Z, Hudes G, Rosenstreich D, Jerschow E. Comparable safety of 2 aspirin desensitization protocols for aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1319-21.

30. DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, Laidlaw T. A 1-day, 90-minute aspirin challenge and desensitization protocol in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1174-80.
31. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:530-6.
32. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18:15-20.
33. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:245-52.
34. Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:557-559, 559.e1-e2.
35. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, Nakamura Y, Hamada Y, Tomita Y, Sekiya K, Tsuburai T, Izuhara K, Wakahara K, Hashimoto N, Hasegawa Y, Taniguchi M. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1488-1498.
36. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Garofalo D, Lai J, Buchheit K, Bhattacharya N, Laidlaw TM, Katz HR, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015; 195:3537-45.
37. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, Lai J, Bhattacharyya N, Israel E, Boyce JA, Laidlaw TM. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:1566-1576.e5.
38. Setticone RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J. Allergy Clin Immunol* 1995; 96:480-5.
39. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000; 118:1470-6.
40. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM, Vaghi A, Sestini PS. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46(suppl):115-20.
41. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998; 53:1231-3.
42. Dahlén B, Szczeklik, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:142.
43. Martín-García C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, García-Rodríguez R, Alfaya T. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:20-5.
44. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52:895-900.
45. Ogata Y, Okinaka Y, Takahashi M. Detection of activated eosinophils in nasal polyps of an aspirin-induced asthma patient. *Rhinology* 1999; 37:16-20.
46. Nores JM, Avan P, Bonfils P. Medical management of nasal polyposis: a study in a series of 152 consecutive patients. *Rhinology* 2003; 41:97-102.
47. Busse WW. Does IgE Have a Role in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1459-1460.
48. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, Batra PS, Bernal-Sprekelsen M, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chiu A, Citardi MJ, Cohen NA, DelGaudio J, Desrosiers M, Dhong HJ, Douglas R, Ferguson B, Fokkens WJ, Georgalas C, Goldberg A, Gosepath J, Hamilos DL, Han JK, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jankowski R, Javer AR, Kern R, Kountakis S, Kowalski ML, Lane A, Lanza DC, Lebowitz R, Lee HM, Lin SY, Lund V, Luong A, Mann W, Marple BF, McMains KC, Metson

R, Naclerio R, Nayak JV, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Peters A, Piccirillo J, Poetker DM, Psaltis AJ, Ramadan HH, Ramakrishnan VR, Riechelmann H, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser RJ, Senior BA, Sindwani R, Stankiewicz JA, Stewart M, Tan BK, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Weitzel EK, Wise S, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Zhou B, Kennedy DW. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 Suppl 1: S22-209.

49. Beswick DM, Gray ST, Smith TL. Pharmacological management of chronic rhinosinusitis: current and evolving treatments. *Drugs* 2017; 77:1713-1721.

50. Farr RS. The need to re-evaluate acetylsalicylic acid (aspirin). *J Allergy* 1970; 45:321-8.

51. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med* 2019; 381:55-63.

52. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G, Graham NM, Swanson B, Hamilton JD, Radin A, Gandhi NA, Stahl N, Yancopoulos GD, Sutherland ER. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:469-479.

53. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG. Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:413-416.

54. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986; 96:374-380.

55. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med* 2018; 379:2281-2282.

56. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schünemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019; 9:1409-1419.

57. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:420-425.