

MENSAGEM

- Os objectivos do projecto GINA não foram atingidos de forma satisfatória.
- A percepção do controle da asma pelos doentes não é adequada, levando-os ao não cumprimento regular da medicação anti-inflamatória.
- A avaliação da função pulmonar não é efectuada num número muito elevado de doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. January 1995; NIH publication n° 95-3659.
2. RICHARD KA, STEMPEL DA. Asthma survey demonstrates that the goals of the NHBLI have not been accomplished. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S171.
3. LAGERLOV P, VENINGA CCM et al. Asthma management in five European countries: doctors knowledge, attitudes and prescribing behaviour. *Eur Respir J* 2000; 15: 25-29.
4. VAN SCHAYAK CP, VAN DER HEIDJEN FM et al. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax* 2000; 55: 562-565.
5. ULRICK CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 904-918.

João Cardoso, 01.03.19

A Aspirina e a Asma**Aspirin and Asthma**

BABU KS, SALVI SS.

Chest 2000; 118: 1470-1476.

RESUMO

A aspirina é não só o fármaco melhor estudado em todo o mundo, como o mais frequentemente utilizado em todos os tempos. Além das suas propriedades como analgésico e antipirético, o ácido acetilsalicílico (AAS) é um inibidor da agregação plaquetária, o que lhe confere um papel essencial na profilaxia do tromboembolismo e na prevenção dos acidentes cardio e cerebro-vasculares.

A associação da sensibilidade à aspirina, com a asma e a polipose nasal, descrita pela primeira vez por Fernand Widal e colaboradores, constitui a tríade da "Asma Induzida pela Aspirina" (AIA) e refere-se ao desenvolvimento de um quadro de broncoconstrição em indivíduos asmáticos após ingestão de aspirina. Nestes doentes, os sintomas agudos sobrepõem-se ao quadro clínico de asma crónica grave. As crises de asma podem ser desencadeadas por pequenas quantidades de AAS ou de outros anti-inflamatórios não esteróides (AINE's).

A prevalência da AIA na comunidade é incerta, mas os doentes com AIA constituem 10 a 20% da população asmática, sendo a AIA mais frequente nas mulheres. Os autores deste trabalho fazem uma revisão teórica da AIA, descrevendo a apresentação clínica, os mecanismos patogénicos, o diagnóstico e o tratamento deste síndrome.

A asma é uma doença inflamatória crónica das

vias aéreas. Neste estado de inflamação contínua, a exposição à aspirina provoca no subgrupo de doentes com AIA uma acentuação temporária do processo inflamatório, que conduz à exacerbação da asma. Embora assemelhando-se às reacções de hipersensibilidade imediata, a AIA não parece ser mediada por mecanismos dependentes da IgE, daí estas reacções serem designadas de "anafilactóides".

A hipersensibilidade à aspirina parece antes ser mediada por um desvio da via metabólica do ácido

araquidónico no sentido da produção excessiva de leucotrienos, por sua vez responsáveis pelas alterações inflamatórias da AIA. Os leucotrienos derivam do ácido araquidónico através da via da 5-lipoxigenase (Fig.1). A enzima LTC₄ sintetase, que converte o leucotrieno A₄ nos leucotrienos C₄, D₄ e E₄, apresenta uma elevada expressão genética nos doentes com AIA, quando comparados com asmáticos que toleram a aspirina (ATA). Esta maior expressão da LTC₄ sintetase na parede brônquica dos doentes com AIA,

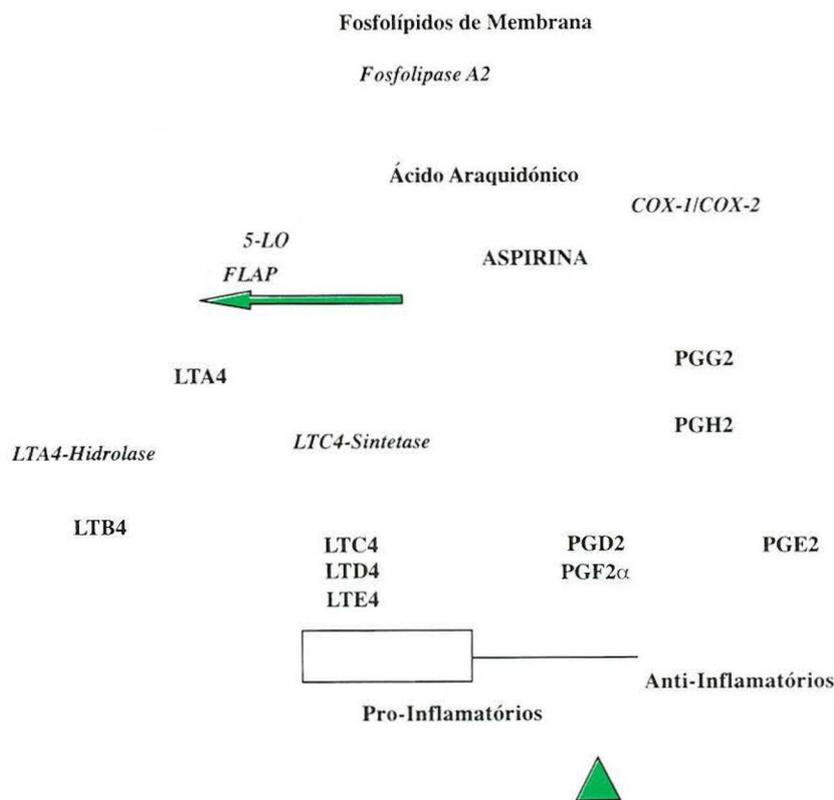


Fig. 1 – A aspirina inibe a via da COX e consequentemente diverge os metabolitos do ácido araquidónico para a via da LO. Este processo leva também a uma redução dos níveis da PGE₂, a PG anti-inflamatória. A expressão elevada da LTC₄ sintetase aumenta ainda mais o número de cisteinil LT's, colocando o prato da balança para um predomínio da inflamação. (Adaptado de Babu KS e col. Chest 2000)

parece ser o factor determinante mais importante das reacções respiratórias agudas à aspirina.

Por outro lado, a aspirina e os outros AINE's com propriedades inibidoras da ciclooxigenase – enzima que cataliza a formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico – derivam o metabolismo deste para a formação de mais leucotrienos (Fig.1) através da via da lipoxigenase, propiciando assim o aparecimento das alterações inflamatórias que ocorrem na AIA.

A inibição da enzima ciclooxigenase conduz ainda à remoção de uma prostaglandina com efeitos broncodilatadores, a PGE_2 , que funciona habitualmente como "travão" do processo inflamatório. Mantém-se contudo a síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias – PGD_2 , $PGF_2\alpha$ e PGF_2 – outro factor potencialmente determinante na patogénese da AIA.

Os sintomas da AIA surgem habitualmente após os dez anos de idade e são mais frequentes na terceira década de vida. Nas primeiras três horas após a ingestão de aspirina ou de um AINE, surge uma exacerbação aguda de asma, acompanhada de rinorreia profusa, hiperemia conjuntival, edema periorbitário e por vezes, um "flash" da face e do pescoço. Em 50% dos doentes com AIA, a asma é crónica, grave e dependente de esteróides. A broncoconstrição pode ser potencialmente fatal, requerendo internamento hospitalar e por vezes, ventilação mecânica.

O diagnóstico é obtido pela história clínica. Na maior parte dos doentes com AIA, a asma é persistente moderada a grave. Nos casos duvidosos, deve realizar-se a prova de provocação oral com aspirina ou com AINE, que deve ser realizada em meio hospitalar, pelos riscos que envolve. A prova de provocação nasal com acetilsalicilato de lisina tem igualmente demonstrado ser um teste seguro, simples e específico no diagnóstico da AIA.

A longo prazo, os doentes devem evitar a aspirina e produtos que a contenham, bem como os AINE's com reacção cruzada à aspirina (ex.: piroxicam, indometacina, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno...). Se absolutamente necessários, devem ser preferidos AINE's com fraca inibição da ciclooxigenase 2 (isoforma desta enzima que é indutível durante a

inflamação e potencia a síntese de prostanóides inflamatórios) e da ciclooxigenase 1 (isoforma constitutiva das células no seu estado basal) de que é exemplo o acetaminofeno, ou AINE's com inibição relativa da COX-2, como o nimesulide e o meloxicam. Estes fármacos só induzem AIA, quando administrados em altas doses ou em doentes com elevada sensibilidade.

Quando a terapêutica com AAS ou com AINE's é essencial ao doente, como acontece nas doenças reumatológicas ou na profilaxia do enfarte do miocárdio, deve proceder-se à terapêutica de dessensibilização induzindo a tolerância a estes fármacos, através da ingestão de doses crescentes de aspirina durante 2 a 3 dias, até atingir 400mg a 650mg por dia. A dose de manutenção é habitualmente 100 a 300mg por dia e deve ser mantida regularmente, caso contrário verifica-se regressão ao nível anterior de sensibilidade a este fármaco.

As regras gerais de tratamento das exacerbações agudas da AIA não diferem das normas publicadas para o tratamento da asma. Os anti-leucotrienos (zafirlucast, montelukast, pranlucast e zileuton) são fármacos que atenuam as reacções brônquicas induzidas pela aspirina e induzem broncodilatação nos doentes com AIA, constituindo aparentemente uma terapêutica muito eficaz da asma induzida pela aspirina.

COMENTÁRIO

A aspirina foi descoberta por Gerhardt em 1853. Fernand Widal descreveu pela primeira vez em 1922 a tríade sintomática característica da "doença da aspirina" que associa a polipose nasal, a asma grave e a intolerância à aspirina.

O quadro clínico inicia-se com um episódio agudo de mal estar geral, crises esternutatórias, obstrução nasal, rinorreia e frequentemente, tosse produtiva. Pode seguir-se então o aparecimento de rinite persistente e de polipose nasal. Nos meses seguintes desenvolve-se a asma e a sensibilidade à aspirina, que

se traduz pelo aparecimento, 20 minutos a 3 horas após a ingestão de AAS ou AINE, de broncospasmo, rinorreia, dispneia e tosse ou urticária e angioedema¹.

A asma induzida pela aspirina pode ser potencialmente fatal, sendo os asmáticos com rinite crónica e polipose nasal os que apresentam maior risco¹.

O tratamento sintomático da exacerbação aguda da AIA baseia-se essencialmente nos agonistas β -adrenérgicos para reverter o broncospasmo e os vasoconstritores tópicos para a congestão nasal e as queixas oculares².

O tratamento da AIA crónica depende de um diagnóstico correcto e da evicção da aspirina e outros inibidores da ciclooxigenase (COX) que podem apresentar reacção cruzada com a aspirina na indução do broncospasmo agudo².

A evicção da aspirina e dos AINE's, embora essencial na prevenção de exacerbações da AIA, não previne a progressão da doença inflamatória³. Os corticosteróides continuam a ser a terapêutica mais eficaz e os anti-leucotrienos estão igualmente indicados no controle da doença de base³.

Após a dessensibilização à aspirina, a ingestão diária de doses elevadas de AAS, reduz os sintomas inflamatórios das mucosas, particularmente a nível nasal e reduz a gravidade da asma, na maior parte dos doentes com AIA^{2,3}.

A sinusite associada à AIA é frequentemente difícil de tratar, exigindo cursos prolongados de antibióticos (6 a 8 semanas) e agrava habitualmente os sintomas asmáticos. A cirurgia de drenagem dos seios peri-nasais com polipectomia resulta numa melhoria que varia de ligeira a acentuada das queixas de asma⁴.

Contudo, na maioria dos doentes com AIA, a polipose nasal recorre após a polipectomia na maioria dos doentes com AIA, tornando-se necessária a terapêutica tópica nasal com corticosteróides para o resto da vida, sendo igualmente indicada a dessensibi-

lização à aspirina para reduzir o risco de rinosinusite recorrente⁵.

Palavras-chave: Aspirina, asma, leucotrienos, ciclooxigenase, dessensibilização.

MENSAGEM

- Em 50% dos doentes com AIA, a asma é grave, cortico-dependente e crónica.
- Nos doentes que não podem dispensar a terapêutica com AAS (ex: profilaxia do enfarte do miocárdio ou dos acidentes vasculares cerebrais isquémicos em doentes de risco) ou com AINE's (ex: artrite reumatóide ou outras doenças reumatológicas), a terapêutica de dessensibilização à AAS deve ser considerada para induzir tolerância dos doentes a estes fármacos, reduzir os sintomas inflamatórios das mucosas e a gravidade da asma.

BIBLIOGRAFIA

1. STURTEVANT J. NSAID-induced bronchospasm – a common and serious problem. A report from MEDSAFE, the New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. *N Z Dent J* 1999; 95 (421): 84.
2. GEBA GP. Aspirin- and exercise-induced asthma *in* Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 3rd edition, Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA (Eds), McGraw-Hill, New York, pp 745-755.
3. SZCZEKLIK A, STEVENSON DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (1): 5-13.
4. NAKAMURA H, KAWASAKI M, HIGUCHI Y, TAKAHASHI S. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. *Acta Otolaryngol* 1999; 119 (5): 592-598.
5. GOSEPATH J, HOFFMANN F, SCHAFFER D, AMEDEE RG, MANN WJ. Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61 (3): 146-150.

Fátima Rodrigues, 01.03.20