

Artigo de Revisão

Revision Article

Bárbara Seabra¹
Raquel Duarte²
Raul César Sá³

Asma, polipose nasal e intolerância à aspirina – Uma tríade a recordar

Asthma, nasal polyposis and aspirin intolerance – A triad to remember

Recebido para publicação/received for publication: 06.03.03

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.06.30

Resumo

Apesar de reconhecida há mais de meio século, a tríade constituída por asma severa, polipose nasal e intolerância ao ácido acetilsalicílico a denominada *asma induzida pela aspirina* ou *síndrome de Widal* permanece francamente subdiagnosticada e insuficientemente tratada. De entre as principais razões para esta situação destacam-se o desconhecimento das suas características clínicas, a fisiopatologia e, por vezes, até a própria existência desta entidade.

O presente artigo pretende alertar a população médica para esta síndrome, para as suas particularidades e para os cuidados específicos no seu tratamento, com vista a uma melhoria na prestação dos cuidados de saúde: O diagnóstico correcto é o primeiro passo no tratamento eficaz de qualquer patologia.

Rev Port Pneumol 2006; XII (6): 709-714

Palavras-chave: Asma, polipose nasal, intolerância aspirina, síndrome de Widal.

Abstract

Despite more than a half-century of recognition, the triad characterised by severe asthma, nasal polyposis and acetylsalicylic acid intolerance known as *aspirin induced asthma* or *Widal's triad* remains markedly underdiagnosed and mistreated. A number of reasons may contribute to this situation with the lack of awareness of its clinical characteristics, pathophysiology and even sometimes of its' actual existence the main ones.

This review article aims to alert physicians to this entity and its particularities in an attempt to improve healthcare. A correct diagnosis is the first step in the effective treatment of a disease.

Rev Port Pneumol 2006; XII (6): 709-714

Keywords: Asthma, nasal polyposis, aspirin intolerance, Widal syndrome.

¹ Interna Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar de Pneumologia

³ Director do Serviço de Pneumologia

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia
Serviço de Pneumologia
Rua Conceição Fernandes
4434-502 V. N. Gaia

Introdução

A tríade constituída por asma severa, polipose nasal e intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS) foi descrita pela primeira vez por Widal *et al* em 1922¹. A intolerância à aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides manifesta-se por reacções de broncoespasmo intenso, frequentemente associadas a rinorreia abundante após exposição a estes fármacos.

Sem proceder a uma análise exaustiva desta tríade, o presente artigo pretende recordar algumas das suas principais características, alertando para a correntemente denominada *Asma induzida pela aspirina* (AIA) ou *síndrome de Widal*.

Epidemiologia

Os dados estatísticos não são consensuais quanto à percentagem de asmáticos com esta patologia, calculando-se que cerca de 2 a 10% da população asmática em geral e 20% das asma graves estão associadas à síndrome de Widal.

Existe um claro predomínio de indivíduos do sexo feminino, sendo o grupo etário entre os 20 e 40 anos o mais atingido.

Fisiopatologia

O mecanismo subjacente a esta patologia é complexo, não estando totalmente esclarecido. A hipótese inicial de esta síndrome resultar de uma reacção alérgica ao AAS foi posta de parte perante a detecção de reacções semelhantes à exposição a anti-inflamatórios não esteróides (AINE), estruturalmente diferentes do AAS.

Múltiplas hipóteses, muitas delas complementares, surgiram posteriormente. Destas, a teoria globalmente aceite na actualidade considera a presença de AAS e/ou

AINE como um factor de desequilíbrio no metabolismo do ácido araquidónico (AA) pelas vias da ciclo e lipo-oxigenase (Fig. 1)². De facto, o AAS inibe a acção da ciclo-oxigenase 1 e 2 (COX-1 e 2) sobre o AA e consequente produção de prostaglandinas e tromboxano-A₂; a prostaglandina E₂, em particular, tem um papel importante na inibição da activação dos mastócitos. O AA “excedente”, sendo sequencialmente metabolizado pela 5-lipo-oxigenase, entre outras enzimas (não inibidas pelo AAS), induz a síntese de leucotrienos – mediadores inflamatórios potentes – ao nível dos mastócitos e eosinófilos, sobretudo da árvore brônquica. Outras enzimas, como as 15- e 12-lipo-oxigenase, actuam também sobre o AA dando origem a metabólitos cujo papel nesta patologia não está ainda bem esclarecido (estes elementos não são referidos na Fig. 1 por questões de simplificação).

As alterações nas concentrações destes metabólitos (diminuição de prostaglandinas e aumento dos leucotrienos) conduzem, então, a fenómenos de activação de mastócitos e quimiotactismo para eosinófilos ao nível da via aérea, com manifestações sintomáticas consequentes: broncoconstrição, edema da mucosa nasal e via aérea, edema peri-orbital, secreção mucosa, etc.

Por explicar encontra-se o motivo do aparecimento de manifestações desta síndrome mais frequentemente apenas após os 20 anos de idade, apesar da exposição prévia a AINE.

Diagnóstico

Esta tríade é frequentemente subdiagnosticada, sendo essencial que o clínico esteja alerta e ciente da sua existência. A anamnese cui-

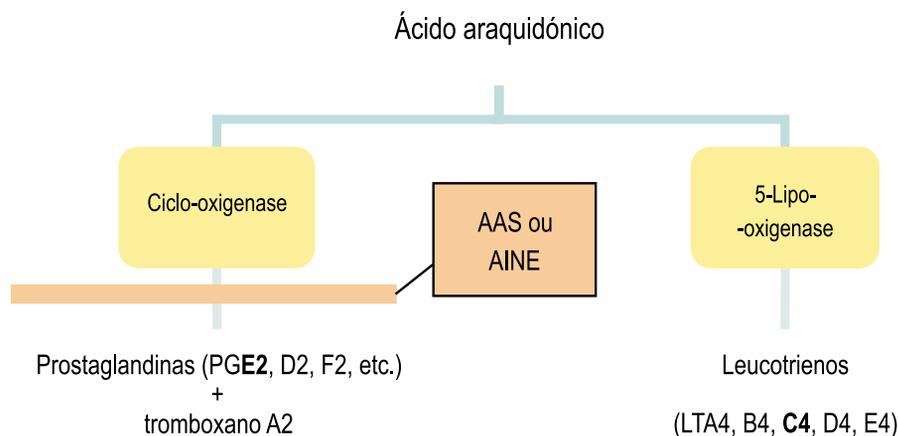


Fig. 1 – Esquema simplificado das vias do metabolismo do ácido araquidónico

dada e a consideração desta hipótese de diagnóstico (sobretudo em asmáticos com polipose nasal associada) são cruciais para a sua detecção precoce e adopção de medidas terapêuticas e profilácticas adequadas.

Manifestações clínicas

A multiplicidade de expressões que esta entidade pode adoptar torna difícil caracterizá-la com exactidão.

O início da sintomatologia é variável de caso para caso, sendo, no entanto, mais frequente em mulheres entre os 20 e 40 anos.

Na generalidade dos casos, os indivíduos com esta síndrome apresentam um quadro clínico de asma de difícil controlo de há longa data: episódios de tosse, pieira, dispneia – crises asmáticas frequentes. A evolução natural da doença conduz a um quadro de asma persistente grave (por vezes cortico-dependente). A associação de sintomas das vias aéreas superiores, nomeadamente: rinorreia, obstrução e polipose nasais de grau variável, são também frequentes, sen-

do, não raras vezes, esta a primeira manifestação da síndrome.

Um episódio fortuito de broncoespasmo marcado, rinorreia abundante e lacrimejo de difícil resolução na sequência de exposição a AAS ou AINE conduz, em muitos casos num processo de análise *retrospectiva*, ao diagnóstico da intolerância à aspirina.

Exames auxiliares de diagnóstico

1. Estudo analítico
2. Estudo funcional respiratório
3. Estudo radiológico
4. Teste de provocação

Na ausência de exposição recente a salicilatos, em termos *analíticos* não há alterações específicas desta patologia.

Os resultados dos *exames funcionais respiratórios* efectuados nesta população revelam variações inter e intra-individuais, abrangendo desde casos com estudo funcional normal em condições basais até à presença de alte-

rações obstrutivas graves já sem resposta significativa aos broncodilatadores.

Em termos *radiológicos* não existem, uma vez mais, alterações patognomónicas desta entidade.

Ao nível da *telerradiografia pulmonar*, poderão surgir casos sem alterações patológicas apa-

rentes entre outros com sinais indirectos de hiperinsuflação (Fig. 2), etc.

O estudo radiológico das vias aéreas superiores, sobretudo a *tomografia computadorizada* dos seios perinasais, revela, em geral, casos graves de polipose nasal com assimetria, desvio do septo e/ou deformação das estruturas nasais cartilagueas e, por vezes, ósseas (Fig. 3). São comuns os casos de sinusite crónica secundária com agudizações (sobretudo infecciosas) recorrentes (Fig. 4).

Não existindo qualquer estudo analítico ou forma de avaliação específica que permitam o diagnóstico desta entidade, na suspeita desta, apenas o *teste de provocação pela aspirina* poderá excluir ou infirmar a sua existência. Face aos riscos que lhe são inerentes, porém, a sua realização está indicada apenas em casos seleccionados, nos quais o resultado possa ter implicações importantes para o doente.

Nestes casos restritos, o teste de provocação pela aspirina deverá ser realizado em meio hospitalar, sob vigilância adequada, de



Fig. 2 – Telerradiografia pulmonar com sinais indirectos de hiperinsuflação.



Fig. 3 – TC seios perinasais – deformação cartilaguea e óssea marcada e sinusite.



Fig. 4 – TC seios perinasais – polipose nasal e sinusite.

acordo com um protocolo, geralmente adaptado a cada Serviço. Os principais elementos avaliados neste processo são:

- a) Avaliação funcional seriada (pré e pós-exposição); e
- b) Doseamento de leucotrienos (sobretudo LTE₄) na urina na fase de agudização após a exposição ao AAS e/ou AINE – único marcador específico.

Tratamento

Sendo uma entidade com atingimento global das vias aéreas, uma abordagem pluridisciplinar e complementar do tratamento terá todas as vantagens.

Há múltiplas medidas terapêuticas possíveis nestes casos, devendo estas adequar-se à gravidade, consequências na qualidade de vida do doente, etc.

Uma vez diagnosticada a síndrome, a medida mais simples e eficaz é a (in)formação do doente quanto às características e mecanismo da doença, sublinhando o papel da prevenção pela *evicção de AAS e AINE*. O ensino adequado do doente quanto aos fármacos que deverá evitar e as consequências da sua exposição são essenciais. Estudos realizados consideram o acetaminofeno, o ácido salicílico e, possivelmente, os inibidores selectivos da COX-2 como alternativas seguras². Deverão, porém, ser utilizados com alguma precaução, por apresentarem propriedades inibitórias mínimas das COX-1, havendo casos descritos de crises desencadeadas por estes fármacos³.

Terapêutica farmacológica

O tratamento da AIA visa o controlo sintomático. A terapêutica dos sintomas de asma é adaptada a cada caso e optimizada de acor-

do com a sua gravidade e evolução (os “patamares” estabelecidos pelo GINA).

O controlo dos sintomas nasais, sobretudo em fases precoces, é essencial no combate à progressão ou recidiva da polipose nasal. A corticoterapia tópica assume aqui um papel preponderante.

Episódios de sinusite infecciosa aguda implicam o tratamento sintomático e antibiótico adequados.

A terapêutica com inibidores dos leucotrienos, inicialmente promissora, é actualmente aceite como opção eficaz e segura no tratamento desta síndrome⁴. Na sua associação com as restantes medidas terapêuticas, desempenha um papel importante no melhor controlo da asma e sintomas nasais⁵. A análise da fisiopatologia subjacente a esta entidade poderá justificar este sucesso⁶.

Cirurgia

Estudos recentes acentuam a importância da polipectomia num melhor controlo sintomático nestes casos. No entanto, a programação adequada do *timing* desta cirurgia é essencial, uma vez que a tendência natural para a recidiva da polipose nasal e as consequências estruturais que limitam intervenções cirúrgicas futuras (por deformação destas) poderão trazer implicações graves caso a intervenção seja precipitada. Por vezes, uma intervenção cirúrgica mais conservadora, com o fim de repermeabilização das vias de drenagem dos seios peri-nasais, permitindo o alívio sintomático, pode ser mais vantajosa e menos danosa, neste sentido.

Dessensibilização

Em casos específicos nos quais é *imprescindível* o uso de AAS e derivados e/ou AINE (artrite reumatóide, doença inflamatória in-

testinal, cardiopatia isquémica, etc.⁷), a dessensibilização surge como opção. Por questões de segurança, também este procedimento deverá ser levado a cabo em regime de internamento.

Esta técnica consiste na exposição do organismo a quantidades crescentes de AAS (geralmente por via oral) de acordo com protocolos programados, sob monitorização contínua, com vista à indução progressiva de tolerância aos referidos fármacos.

Apesar da escassez de estudos quanto ao sucesso desta terapêutica, os resultados daqueles indicam que há uma redução acentuada de agudizações, quer da asma quer da sinusite e das hospitalizações consequentes, com melhoria global da qualidade de vida destes doentes⁵. Nos casos em que assim seja possível, o *timing* mais adequado para a sua realização será brevemente após a cirurgia de polipectomia nasal.

Não há referência a óbitos associados a este tratamento.

Conclusão

A asma induzida pela aspirina, ou tríade de Widal, sendo uma entidade relativamente frequente, é significativamente subdiagnosticada. Casos de associação de asma com polipose nasal merecem uma análise cuidadosa pela pesquisa de episódios de agudização associados com exposição a AAS e a AINE.

Uma vez diagnosticada esta entidade, para além das medidas profiláticas e controlo sintomático, salienta-se a eficácia significativa, ainda que temporária, da polipectomia nasal – exigindo a sua programação “cautelosa” – e o papel da terapêutica com inibidores dos leucotrienos. Face aos riscos que lhe estão associados, quer o teste de provocação pelo AAS e AINE, quer a dessensibilização a estes fármacos, têm indicações e técnicas precisas.

Bibliografia

1. M F Widal, P Abrami, J Lermoyez. Anaphylaxie et idiosyncrasie. La Presse Médicale, Paris, 1922, 30: 189-192.
2. Bochenek G, Banska K, Szabo Z, Nizankowska E, Szczeklik A. Diagnosis, Prevention and Treatment of Aspirin-Induced Asthma and Rhinitis. Current Drug Targets – Inflammation & Allergy 2002; (1):1-11.
3. Settipane R A, Stevenson D D. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. J Allergy Clinical Immunology 1989; 84 (1): 26-33.
4. Babu K S, Salvi S S. Aspirin and Asthma. Chest 2000; 118:1470-1476.
5. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Bochenek G, Kumlin M. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin intolerant asthmatics. Am J Respiratory Care Med 1998; 157: 11887-96
6. Israel E, Fisher E R, Rosenberg M A. The pivotal role of lipoxygenase products in the reaction of aspirin sensitive asthmatics to aspirin. Am Rev Respiratory Dis 1993; 148:1447
7. Sweet JM, Stevenson DD, Mathison DA. Long term effects of asthma desensitization – treatment of aspirin induced rhinosinusitis-asthma. J Clin Immunol 1990; 85:59.