



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)[☆]

Jonas Willian Spies, Fabiana Cardoso Pereira Valera, Daniel Loiola Cordeiro, Taís Nociti de Mendonça, Marcelo Gonçalves Junqueira Leite, Edwin Tamashiro, Luiza Karla Arruda, Wilma Terezinha Anselmo-Lima*

Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 9 de dezembro de 2014; aceito em 16 de abril de 2015

KEYWORDS

Desensitization
immunological;
Aspirin;
Sinusitis;
Nasal polyps

Abstract

Introduction: Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) consists of a classic tetrad: moderate/severe asthma, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and intolerance to aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical control with drugs, surgery, and desensitization are treatment options.

Objective: To evaluate the efficacy and tolerability of aspirin desensitization in patients with AERD.

Methods: Periodic symptom assessment and endoscopy in patients with AERD undergoing surgery who were desensitized.

Results: Seventeen patients were desensitized. Eight patients completed the desensitization and were followed for a minimum of a one-year period (mean 3.1 years). These patients showed improvement in all symptoms. Moreover, surgical reassessment was not indicated in any of these patients and there was a decrease in costs with medication and procedures. Eight patients did not complete desensitization, mainly due to procedure intolerance and uncontrolled asthma, whereas another patient was lost to follow-up.

Conclusion: Aspirin desensitization, when tolerated, was effective in patients with AERD and with poor clinical/surgical response.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.010>

* Como citar este artigo: Spies JW, Valera FCP, Cordeiro DL, de Mendonça TN, Leite MGJ, Tamashiro E, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:263-8.

* Autor para correspondência.

E-mail: watalima@fmrp.usp.br (W.T. Anselmo-Lima).

PALAVRAS-CHAVE

Dessensibilização
imunológica;
Aspirina;
Sinusite;
Polipose nasal

O papel da dessensibilização à aspirina em pacientes portadores de doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA)**Resumo**

Introdução: A doença respiratória exacerbada por aspirina é composta pela téttrade clássica: asma moderada/grave, rinossinusite crônica, pólipos nasais e intolerância à aspirina ou outro anti-inflamatório não esteroide. Controle clínico com medicamentos, cirurgias e dessensibilização são opções de tratamento.

Objetivo: Avaliar a eficácia e tolerabilidade da dessensibilização à aspirina em pacientes com doença exacerbada por aspirina.

Método: Avaliação periódica dos sintomas e exame endoscópico em pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina submetidos à cirurgia e dessensibilizados.

Resultados: Dezesete pacientes foram dessensibilizados, dos quais oito pacientes completaram a dessensibilização e foram acompanhados pelo tempo mínimo de 1 ano (média de 3,1 anos). Todos referiram melhora de todos os sintomas; não houve nenhuma indicação de reabordagem cirúrgica, e houve redução de gastos com medicações e procedimentos. Outros oito pacientes não completaram a dessensibilização, principalmente por intolerância ao procedimento e des- controle da asma, enquanto outro paciente perdeu o seguimento.

Conclusão: A dessensibilização à aspirina, quando tolerada, mostrou-se eficaz nos pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina com resposta clínica/cirúrgica insatisfatória.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A doença respiratória exacerbada por aspirina (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease* - AERD), também já descrita na literatura como tríade de Samter e asma induzida por aspirina (AAS), é uma síndrome clínica, cujos sintomas são induzidos por uma reação de hipersensibilidade não alérgica, independente de IgE¹⁻⁵ à aspirina e/ou a outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), inibidores da enzima ciclooxigenase-1 (COX-1). Originalmente, foi descrita por Widal et al.⁶ (1922) e Samter e Beer⁷ (1967). A apresentação clássica é composta pela téttrade: asma moderada a grave, rinossinusite crônica eosinofílica hipertrófica, pólipos nasossinusais e intolerância ao AAS ou outro AINE.¹

O início dos sintomas costuma ser na vida adulta, em geral antes dos 40 anos de idade,^{1,3} e o número de mulheres afetadas é maior que o de homens.^{1,2} Não é descrita associação com raça ou etnia, e a história familiar raramente está presente.³ Estudos mostram que sua prevalência na população geral é de 0,3% a 0,9%, chegando em 10% a 20% nos pacientes com asma, atingindo 30% a 40% dos asmáticos com polipose nasal e rinossinusite crônica.^{1,3}

A fisiopatologia da AERD ainda não é totalmente conhecida. A primeira teoria, proposta por Szczeklik em 1988, associava uma infecção respiratória viral como fator desencadeante da AERD.⁴ Estudos mais recentes mostraram a liberação de citocinas *in vitro* por linfócitos infectados pelo vírus respiratório sincicial, parainfluenza ou rinovírus. As citocinas recrutam, estimulam e ativam células inflamatórias.^{4,5}

Outro fator seria o aumento da expressão de citocinas específicas associadas à ativação e à sobrevivência de eosinófilos nos pólipos nasais, como interleucina 5 (IL-5), GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) e eo-

taxina, o que aumentaria a intensidade da inflamação eosinofílica local.

Acredita-se que pacientes com AERD apresentem polimorfismos genéticos que levam à redução da atividade da isoenzima da COX-1 e ao aumento da afinidade dos receptores de leucotrienos, apresentando baixa produção de PGE2 (prostaglandina E2) e baixa expressão da COX-2 nos pólipos nasais. Uma vez que PGE2 possui atividade anti-inflamatória, atuando na inibição da quimiotaxia e ativação de eosinófilos, a baixa produção da prostaglandina (PG) contribuiria para o desenvolvimento de inflamação eosinofílica mais grave. Essas alterações no metabolismo do ácido araquidônico levam ao desequilíbrio na relação PG/leucotrienos nesses pacientes, causando alterações inflamatórias nas vias aéreas superiores e inferiores.⁸⁻¹¹

A ingestão de AAS ou AINE pelo paciente sensível inibe a COX-1 e resulta em exacerbação da inflamação, já presente em vias aéreas superiores e inferiores, com grande espectro de gravidade e manifestações que vão desde conjuntivite e rinite até laringoespasma e broncoespasma.¹ Inicialmente, a manifestação clínica da AERD é a congestão nasal, que pode ser referida pelo paciente como uma infecção viral de vias aéreas superiores que nunca curou. Hiposmia ou anosmia ocorre na maioria dos pacientes com AERD.³ Essa rinite evolui para pansinusite eosinofílica hipertrófica crônica e surgimento dos pólipos nasais, que são recidivantes mesmo após sua exérese cirúrgica. A asma já pode estar presente desde a infância ou juventude, ou surgir após três meses a cinco anos do aparecimento dos primeiros sintomas, e geralmente é moderada a grave. Testes cutâneos de hipersensibilidade são, em geral, negativos em pacientes com AERD, indicando maior prevalência nos não atópicos.¹²

História de asma desencadeada pela ingestão de AAS ou outro AINE é sugestiva de AERD. O teste de provocação é padrão

-ouro para o seu diagnóstico.^{1-5,11} A via oral é a mais utilizada, pois apresenta maior sensibilidade, e a sua especificidade é semelhante às outras vias: nasal, brônquica e intravenosa.

O manejo de pacientes com diagnóstico de AERD inclui cirurgias nasais, dessensibilização ao AAS e orientação de como evitar completamente o uso de inibidores não seletivos da COX. Para os que fazem esta opção, torna-se necessário o total conhecimento de todos os medicamentos que inibem esta via, inclusive aqueles com reação cruzada. É importante ressaltar que inibidores seletivos da COX-2 podem ser utilizados em pacientes com AERD, porém, devido à possibilidade de reações cruzadas, mesmo que remota, recomenda-se que a primeira dose desses medicamentos seja administrada no consultório médico ou hospital.¹

Por outro lado, ainda que evitem o uso de inibidores da COX-1, pacientes com AERD geralmente apresentam piora progressiva da doença respiratória, mesmo com tratamento cirúrgico agressivo e uso tópico e/ou sistêmico de corticoides e anti-leucotrienos.^{2,13-15} Também é importante ressaltar que evitar o uso do AAS nem sempre é possível, como no caso do manejo de doenças cardiovasculares. A chance de recorrência da polipose nasal e a necessidade de nova cirurgia endoscópica dos seios paranasais (CESP) é alta em pacientes com AERD, se comparado com os pacientes com polipose nasal tolerantes à aspirina.¹⁶

Atualmente, não há um biomarcador que possa prever a atividade da doença e de remodelamento da via aérea. Recentemente, surgiram estudos identificando aumentos séricos de periostina como um biomarcador útil para a avaliação da limitação do fluxo aéreo nos pacientes com asma, indicando resposta inflamatória do tipo Th2.^{17,18}

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia da dessensibilização ao AAS em pacientes com diagnóstico de AERD atendidos no Ambulatório de Rinossinusologia, bem como a tolerância dos mesmos a este procedimento.

Método

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa, Processo nº 13091313.7.0000.5440. Foram avaliados os pacientes que apresentavam rinossinusite crônica com pólipos nasal (RSCcPN), asma moderada/grave e história compatível com hipersensibilidade ao AAS no período de 2008 a 2013. Os pacientes mantinham-se moderadamente sintomáticos mesmo em uso de pulsos curtos de corticoterapia sistêmica, corticoterapia tópica (duas aplicações em cada narina, duas vezes ao dia) e antileucotrieno uma vez ao dia. Todos foram submetidos ao teste de provocação oral com AAS, segundo protocolo específico do serviço, sendo estabelecido o diagnóstico de AERD. Desses, 16 aceitaram o protocolo de dessensibilização ao AAS, que foi realizado no Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital. Quatro semanas após CESP, os pacientes foram internados, devidamente orientados quanto à necessidade do procedimento e assinaram o Termo de Consentimento Informado relativo ao mesmo.

Protocolo de dessensibilização

Inicialmente, foi realizado acesso venoso em veia periférica. As seguintes medicações estavam disponíveis à beira do leito para qualquer reação sistêmica: metilprednisolona 125 mg

EV, salbutamol para nebulização (10-20 gts), ranitidina 50 mg EV ou cimetidina 300 mg EV, adrenalina 1:1000 0,3 mL IM e prometazina 50 mg (1 amp) EV. Como pré-medicações foram utilizadas prednisona 20 mg de 12/12 horas e montelukast (Singulair) 10 mg de 12/12 horas, 48 horas antes da dessensibilização, que continuaram durante a hospitalização. Não foi permitido o uso de betabloqueador ou inibidores da ECA. Foram ainda realizados procedimentos para a avaliação respiratória/cardiovascular:

- Sinais vitais a cada hora durante a dessensibilização, e quando necessário;
- VEF1 basal através de espirometria. Foi pré-calculada uma redução de 20% no VEF1 por multiplicação de VEF1 em litros por 0,8;
- Espirometria (VEF1) prévia a cada dose de aspirina, a cada hora e quando necessário. Se paciente com dispneia severa ou diminuição de VEF1 > 20%, fazia-se nebulização com salbutamol;
- Se PAS < 90 mmHg, administrava-se adrenalina 1:1000 0,3 mL IM;
- Rinorreia, congestão nasal e *flushing*: checados VEF1 e PA. Se a rinorreia era acompanhada por diminuição do VEF1 > 20% ou PA sistólica < 90 mmHg, o protocolo ocorria conforme descrito previamente. Para rinorreia, congestão nasal ou *flushing* não acompanhados pelos sintomas acima, administrava-se prometazina 50 mg EV.

Dessensibilização à aspirina	
Dose	
Dia 1	
8h00	Aspirina 20 mg via oral
10h00	Aspirina 40 mg via oral
12h00	Aspirina 60 mg via oral
14h00	Aspirina 81 mg via oral
Dia 2	
8h00	Aspirina 81 mg via oral
10h00	Aspirina 160 mg via oral
12h00	Aspirina 325 mg via oral
14h00	Aspirina 650 mg via oral

O paciente era observado por três horas após a dose final, e em seguida tinha alta com as seguintes medicações:

- Aspirina 650 mg de 12/12 horas via oral;
- Considerou-se inibidor da bomba de próton ou bloqueador H2 para proteção gástrica;
- Medicações de uso regular.

Manteve-se a dose diária de 1300 mg por seis meses e, após, diminuiu-se a dose conforme parâmetros clínicos (média de 375-975 mg/dia). Pelo fato de que o estado de dessensibilização é mantido somente por dois a cinco dias após cessar a aspirina, caso o uso fique abaixo de 325 mg/dia por mais de 48 horas, a aspirina não deve ser reiniciada, devido ao risco de reação grave.

Os pacientes mantiveram os medicamentos previamente usados e foram orientados para retornos periódicos trimestrais ao Ambulatório de Rinossinusologiano primeiro semestre, e após esse período, com frequência semestral. Nesses retornos, os pacientes foram avaliados quanto aos sintomas nasossinusais, se presentes ou não (obstrução nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor em face, hiposmia, cacosmia e outros sintomas nasossinusais), e achados da nasofibroscopia (presença de degeneração polipoide em teto de etmoide, meato médio, presença de pólipos, secreção). Também foram avaliados o intervalo médio compreendido entre as recidivas com necessidade de cirurgia antes e depois da dessensibilização, o tempo compreendido até o diagnóstico de AERD e os resultados de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, realizados para avaliar a associação com atopia.

Um grupo de oito pacientes submetidos à dessensibilização ao AAS não completaram o procedimento, ou não persistiram com o uso posterior do medicamento. Não foram incluídos no presente estudo os pacientes que se negaram a realizar a dessensibilização, ou perderam o seguimento, ou ainda se encontravam em seguimento por período inferior a um ano de dessensibilização.

Resultados

Foram avaliados pacientes com RSCcPN e asma moderada/grave submetidos à CESP. Dentre todos os diagnosticados com AERD, dezessete, que já tinham sido submetidos a, pelo menos, uma cirurgia, aceitaram e realizaram o protocolo de dessensibilização. Uma paciente perdeu o seguimento e foi excluída do estudo. Dos 16 pacientes, oito completaram o procedimento, enquanto outros oito tiveram seu tratamento interrompido.

Dos oito pacientes que completaram um ano de dessensibilização, dois eram do sexo masculino e seis do sexo feminino. O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico de AERD, bem como a idade do paciente no início da dessensibilização e o tempo de acompanhamento para cada um, estão descritos na tabela 1. A média de acompanhamento foi de 3,1 anos após a dessensibilização (tendo variado entre um a cinco anos). A avaliação dos sintomas e achados à nasofibroscopia, antes e após, estão apresentados na tabela 2.

Nenhum dos pacientes acompanhados após a dessensibilização teve indicação de nova intervenção cirúrgica. Oito não completaram ou não persistiram com a dessensibilização. Houve preponderância do sexo feminino (seis mulheres e dois homens), com média de 50 anos e nove meses. A média de cirurgia foi de 1,75 (variou de um a quatro procedimentos) antes da dessensibilização. Três pacientes não completaram a dessensibilização devido a reações adversas e asma descompensada. Outros três suspenderam o uso com menos de um mês de AAS em dose plena, devido à piora da asma. Houve, ainda, um paciente que suspendeu o uso por suspeita de dengue e outro, com medo de nova cirurgia, abandonou o tratamento.

Discussão

A dessensibilização ao AAS é uma alternativa que tem se mostrado eficaz no manejo de pacientes com AERD. Estudos mostraram que a dessensibilização proporciona melhora significativa em todos os sintomas da AERD, diminuição das rinossinusites, melhor controle e redução nas doses dos corticosteroides usados no tratamento da asma, melhora da anosmia/hiposmia,¹⁹ diminuição da necessidade de cirurgia nasossinusal revisional, melhora da imagem tomográfica e na qualidade de vida dos pacientes, e redução de gastos, tanto com procedimentos quanto com medicações.^{19,20}

O tratamento por longos períodos com AAS causa *downregulation* de IL-4 e subsequente *downregulation* dos receptores de cisteinil-leucotrienos nos linfócitos, que, em último plano, levam à diminuição da resposta inflamatória Th2. Outro aspecto importante dessa terapia é a diminuição da MMP-9 (matrix metaloproteinase 9), importante no processo de remodelamento da via aérea.¹⁹ A dessensibilização pode ser considerada a primeira escolha no tratamento para os pacientes com AERD e polipose nasal recalcitrante, com necessidade de repetidas cirurgias sinusais, de corticosteroides sistêmicos ou que possuam alguma condição clínica que necessite de uso crônico de aspirina.²¹

A recorrência de polipose nasossinusal após cirurgia é quase três vezes maior em pacientes com AERD, quando comparados aos que não apresentam AERD.²² A dessensibilização mostrou-se capaz, em outros estudos, de aumentar o tempo médio de reintervenção cirúrgica de três anos para cerca de nove anos,^{23,24} com melhora significativa na qualidade de

Tabela 1 Pacientes que completaram a dessensibilização com AAS

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Idade da dessensibilização (anos)	Tempo até diagnóstico de AERD (anos)	Indicação de nova cirurgia após dessensibilização
1	F	55,5	50,9	14	—
2	F	55,9	54,2	14	—
3	F	43,8	39	10	—
4	F	61,1	59,9	8	—
5	F	51,2	46,1	19	—
6	M	32,6	30,5	6	—
7	M	55	54	5	—
8	F	44,1	42,1	8	—

Tabela 2 Sintomas e achados nasofibroscópicos nos oito pacientes submetidos à dessensibilização com AAS durante seguimento

	Antes da dessensibilização	3 meses	6 meses	12 meses
<i>Sintomas</i>				
Obstrução nasal	7	1	1	2
Rinorreia (ant/post)	6	2	1	3
Dor face	1	-	-	-
Hiposmia/Anosmia	7	-	-	1
Cacosmia	1	-	-	-
Prurido nasal	3	-	-	3
<i>Achados nasofibroscópicos</i>				
Secreção -	3	-	-	-
Degeneração polipoide do teto etmoide	-	1	1	3
Degeneração polipoide meato médio	-	2	2	-
Pólipos	8	1	-	-

vida, função olfatória, diminuição da polipose nasal e no controle da asma.²⁴ No presente estudo, todos os oito pacientes que mantiveram a dessensibilização por pelo menos um ano obtiveram melhora significativa dos parâmetros clínicos e achados nasofibroscópicos. Após seguimento médio de 3,1 anos, nenhum paciente foi submetido à nova abordagem cirúrgica.

A dessensibilização não é isenta de riscos e apresenta inúmeros cuidados devido a possíveis complicações. Mesmo sendo realizada em ambiente hospitalar, sob rigoroso cuidado médico e retornos ambulatoriais frequentes, muitos pacientes não toleram o procedimento. Essa é a principal causa de recusa dos pacientes quando convidados para a dessensibilização. Berges-Gimeno et al.²⁵ (2003) identificaram que 67% dos pacientes obtiveram benefício com a terapia com aspirina em seguimento por um ano, sendo que 14% interromperam o uso da medicação por efeitos colaterais, e 11% descontinuaram devido à gestação ou cirurgia eletiva. É importante ressaltar o seu uso contínuo correto. Se o paciente interrompe o tratamento, não pode retornar à medicação por conta própria pelo risco de reações graves.

No presente estudo, no grupo dos pacientes que suspenderam a dessensibilização, três dos oito pacientes não toleraram finalizá-la devido a reações adversas e piora da asma. Em outros três ocorreu descontrole da asma com menos de um mês de uso de AAS 625 mg duas vezes ao dia, sendo necessária a interrupção do uso. Há ainda fatores que não podem ser previstos ou independem da atuação médica, como o ocorrido com um paciente com suspeita de dengue, que necessitou interromper o uso da medicação sob o risco de síndrome de Reye.

A dessensibilização é capaz de alterar o curso natural do AERD²⁶ e deve ser incluída no tratamento de pacientes com AERD,²⁷ entretanto, não deve ser considerada como opção para substituir nova intervenção cirúrgica. O principal objetivo é postergar nova cirurgia ou até mesmo deixá-la menos agressiva, diminuindo os riscos para o paciente. Outro objetivo é melhorar a morbidade, com melhora dos sintomas e diminuição das reagudizações. Apesar de não ser um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, este estudo mostrou que a dessensibilização com AAS é uma opção

eficaz para pacientes portadores de AERD que preenchem as indicações para este procedimento. Ela depende de excelente relação médico-paciente, com total comprometimento por parte do paciente em fazer o uso do AAS ininterruptamente, devendo este ser muito bem orientado para todos os potenciais riscos/efeitos colaterais, podendo perder todo o esforço do tratamento, com grande possibilidade de recidiva da doença com a interrupção do tratamento.

Conclusões

Apesar do reduzido número da amostragem, a dessensibilização com AAS demonstrou ser uma alternativa eficaz para o tratamento de pacientes com resposta clínica insatisfatória. Mais estudos, e por tempo mais prolongado, serão necessários para melhor avaliação da eficácia da dessensibilização com AAS em pacientes com AERD.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:3-10.
2. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J.* 2009;50:744-50.
3. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:773-86.
4. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:155-63.
5. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19:210-7.

6. Widal MF, Abrami P, Lermeyez J. Idiosyncratic anaphylaxis. *Presse Med.* 1922;30:189-92.
7. Samter M, Beers RF Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy.* 1967;40:281-93.
8. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66:818-29.
9. Cheong HS, Park SM, Kim MO, Park JS, Lee JY, Byun JY, et al. Genome-wide methylation profile of nasal polyps: relation to aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy.* 2011;66:637-44.
10. Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Choi GS, Park HS. Genetic variability in CRTH2 polymorphism increases eotaxin-2 levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *Allergy.* 2010;65:338-46.
11. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2006;3:145-55.
12. Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Ye YM, Hur GY, Park HS. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. *Respir Med.* 2008;102:1132-9.
13. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER, editors. *Middleton's allergy: principles and practice.* New York: Mosby; 2009. p. 1227-40.
14. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:474-8.
15. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432-6.
16. Albu S, Tomescu E, Mexca Z, Nistor S, Necula S, Cozlean A. Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2004;58:79-86.
17. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;64:7-54.
18. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;30:5-12.
19. Katial RK, Strand M, Prasertsuntarasai T, Leung R, Zheng W, Alam R. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:738-44.
20. Rozsasi A, Plzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy.* 2008;63:1228-34.
21. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:801-4.
22. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl.* 1989;8:59-64.
23. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:751-8.
24. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:441.
25. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:180-6.
26. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:669-75.
27. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps: a fatal combination. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:817910.