Sinusite e asma

Carlo Sasso Faccin[1], Gabriel Kuhl[2]

A associação entre sinusite e asma tem sido estudada por muitos anos. Sabe-se que a sinusite e a asma coexistem em muitos pacientes. Além disso, a afecção dos seios da face parece ser um fator agravante para a asma e diversos autores relataram um melhor controle das crises de asma quando uma sinusite concomitante foi efetivamente tratada. Entretanto, até o momento, a relação causa-efeito permanece incerta. Muitas teorias têm sido propostas para explicar esta associação, principalmente o reflexo naso-sinuoso-brônquico, a aspiração faríngea e a ativação de mediadores inflamatórios. O objetivo deste artigo é revisar as principais teorias que correlacionam as doenças dos seios paranasais à asma, analisando a existência de um vínculo entre estas duas entidades.

Unitermos: Asma, hiperresponsividade brônquica, infecção respiratória, sinusite.

Sinusitis and asthma. *The association between sinusitis and asthma has been studied for many years. It is well known that sinusitis and asthma coexist in many patients. Moreover, sinus disease seems to be an aggravating factor for asthma, and several authors relate control of asthma with the effective treatment of concomitant sinusitis. However, thus far, the cause-and-effect relationship remains unclear. Many theories have been proposed to explain this association, mainly the nasal-sinus-bronchial reflex, the pharyngeal aspiration, and the activation of inflammatory mediators. The objective of this article is to review the most important theories that correlate sinus disease and asthma, and to analyze the existence of a link between these entities.*

Key-words: Asthma, bronchial hyperresponsiveness, respiratory infection, sinusitis.

Revista HCPA 1998;18 (2):204-9

Introdução

Segundo a *American Thoracic Society,* a asma pode ser caracterizada por episódios de broncoconstrição associados a uma hiperresponsividade brônquica a diversos estímulos (1). Embora apresente altas taxas de prevalência, sua etiopatogenia permanece pouco compreendida. Provavelmente múltiplos mecanismos estão simultaneamente envolvidos, sendo reconhecido que citoquinas derivadas de mastócitos, eosinófilos, células T, macrófagos e outras células pulmonares desempenham um papel fundamental na iniciação e perpetuação da crise asmática. Diversos fatores, como alergenos ambientais, agentes ocupacionais, exercício físico, insuficiência cardíaca congestiva e algumas drogas (AINEs, beta-bloqueadores, histamínicos), são identificados como desencadeadores da asma (1). As infecções respiratórias, principalmente virais, parecem ter um papel relevante na etiopatogenia das crises

[1] Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Carlo Sasso Faccin, Rua Gonçalo de Carvalho 434/1101, CEP 90035-170, Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: +55-51-311-2434. Email: sasso@voyager.com.br

[2] Departamento de Oftalmo e Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

de asma, uma vez que associam-se freqüentemente a hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos (2).

Ao longo de vários anos, diversos estudos vêm estabelecendo a existência de uma associação entre sinusite e asma brônquica. No entanto, ainda não está determinado se o processo infeccioso dos seios paranasais atua como fator desencadeante das crises de asma ou se estas duas afecções constituem-se em manifestações de uma mesma doença de base, em diferentes porções do sistema respiratório. O objetivo deste trabalho é revisar as evidências da associação entre sinusite e asma, assim como as principais teorias que relacionam as doenças dos seios paranasais à asma brônquica, procurando analisar a existência de um vínculo entre estas duas afecções.

Evidências da associação entre sinusite e asma

As primeiras evidências da associação entre sinusite e asma surgiram no início do século. Em um modelo animal, foi demonstrado que a exposição da mucosa nasal a agentes irritantes causava episódios de broncoconstrição (3, 4). Nas décadas de 1920 e 1930, estudos transversais chamaram a atenção para a freqüente coexistência destas duas afecções, sugerindo-se que a sinusite poderia atuar como um fator precipitante dos episódios de asma em determinados pacientes (3, 5). Em 1969, Kaufman e Wright (6) observaram um aumento significativo da resistência das vias aéreas inferiores, em indivíduos saudáveis que tiveram as mucosas nasal e nasofaríngea expostas a partículas de sílica, fortalecendo o vínculo entre o acometimento das vias aéreas superiores e a hiperresponsividade brônquica.

A partir de 1980, diversos estudos têm demonstrado haver um melhor controle dos casos de asma, quando uma sinusite concomitante é efetivamente tratada (3, 4, 7-13). Inicialmente, Slavin et al. (4) relataram 15 casos de sinusite associada a asma de difícil controle em crianças. Todos os pacientes apresentaram melhora clínica e diminuição marcada na necessidade de corticóides após o tratamento medicamentoso ou cirúrgico da sinusite. Rachelefsky et al. (10) encontraram resultados semelhantes em um grupo de 48 crianças. Após o tratamento da sinusite, 79% destes pacientes puderam suspender o uso de broncodilatadores. Em 1985, Slavin (2) estudou 80 casos de asma e sinusite, dos quais 90% referiam que o início dos sintomas respiratórios foi precedido pela afecção dos seios paranasais. Além disso, neste estudo, o tratamento da sinusite resultou em melhora subjetiva dos sintomas de asma em 70% dos casos, sendo que em 65% houve uma redução significativa da dosagem de glicocorticóides utilizada no manejo clínico. Em uma segunda fase do estudo, os pacientes submetidos a esfenoetmoidectomia intranasal bilateral foram observados por um período de 5 anos, sendo referida uma melhora persistente dos sintomas de asma em 60% dos casos (7).

Estudos envolvendo indivíduos asmáticos que procuram atendimento médico durante suas crises, demonstram uma prevalência de anormalidades radiológicas compatíveis com sinusite em 40 a 85% dos casos (14, 15).

Estes dados fundamentam a existência de um vínculo entre a asma e a sinusite. Uma relação causal tem sido proposta por muitos autores, mas a presença de um fator desencadeante comum às duas entidades não pode ser descartado. Infecções virais, por exemplo, poderiam causar simultaneamente alterações nas mucosas de vias aéreas inferiores e superiores, levando respectivamente a hiperresponsividade brônquica e a predisposição ao desenvolvimento da sinusite. Entretanto, esta última possibilidade ainda não foi adequadamente estudada.

Dentre as teorias propostas para explicar a associação entre sinusite e asma destacam-se o reflexo naso-sinuoso-brônquico, a infecção respiratória descendente e a ativação do sistema imunológico de mucosas das vias aéreas.

Reflexo naso-sinuoso-brônquico

Segundo esta teoria, a estimulação de receptores localizados na mucosa dos seios paranasais pelo processo infeccioso desencadearia uma broncoconstrição reflexa. Estes estímulos nervosos seriam conduzidos por fibras aferentes do nervo trigêmeo que, em nível da formação reticular, transmitiriam os mesmos a aferentes vagais conectados à musculatura

brônquica (8).

A presença de uma ligação reflexa da cavidade nasal, nasofaringe e seios paranasais com as vias aéreas inferiores foi sugerida há muitos anos. Em 1903, Dixon et al. (8) demonstraram que a estimulação elétrica da mucosa nasal de gatos desencadeava um aumento da resistência de suas vias aéreas inferiores, que era abolido após a resseção do nervo vago. Kratchmer (8), em 1966, apresentou resultados semelhantes, em gatos expostos a inalação de dióxido sulfúrico ou éter. Três anos depois, Kaufman e Wright (6) observaram um aumento significativo da resistência das vias aéreas inferiores em 10 indivíduos saudáveis que tiveram suas mucosas nasal e nasofaríngea expostas a partículas de sílica. Além disso, nestes pacientes, a resposta das vias aéreas inferiores foi completamente suprimida após a administração de atropina.

Recentemente, Bucca et al. (16) estudaram a responsividade das vias aéreas superiores e inferiores através da administração de histamina inalatória, antes e depois do tratamento da sinusite em 88 pacientes. Previamente ao tratamento, foi observada hiperresponsividade brônquica e de vias aéreas superiores em 52 e 86% dos casos, respectivamente. Após o tratamento, estes achados foram verificados em apenas 19 e 20% dos pacientes, sendo esta redução estatisticamente significativa. Os autores verificaram então que, em pacientes com sinusite, a hiperresponsividade brônquica pode estar associada a disfunção das vias aéreas superiores, sendo sustentada por reflexos constritivos originados em receptores localizados na nasofaringe.

Embora estes resultados sejam consistentes, não tem sido observado um controle efetivo das crises de asma com o uso isolado de agentes anticolinérgicos em pacientes com sinusite associada. O sistema parassimpático parece estar envolvido, pelo menos como um fator agravante, nas respostas asmáticas agudas e na manutenção da resistência das vias aéreas inferiores em indivíduos com infecção de vias aéreas superiores. No entanto, as evidências existentes afastam sua participação como causa básica da doença.

Infecção respiratória descendente

Muitos autores têm proposto que a asma seria decorrência da aspiração de material mucopurulento dos seios paranasais para a faringe, com posterior envolvimento do trato respiratório inferior. Haveria, então, uma disseminação descendente do processo infeccioso dos seios paranasais para a mucosa brônquica, sendo o processo inflamatório subseqüente responsável pelo desencadeamento dos episódios de broncoconstrição.

Poucos estudos avaliando este processo foram realizados até o momento. Huxley et al. (17) demonstraram a aspiração de um radionucleotídeo infundido continuamente na nasofaringe, tanto em indivíduos normais como naqueles com diminuição dos níveis de consciência. Entretanto, Bardin et al. (18) não encontraram achados similares, em um estudo envolvendo pacientes com sinusite em seio maxilar, associada ou não à asma. Neste último, foram avaliados 13 pacientes, quatro com sinusite e sem história de asma, três com sinusite e diagnóstico clínico de asma moderada e seis com sinusite e asma grave. Em todos os pacientes, foi infundido o radionucleotídeo em um dos seios maxilares afetados, realizando-se exames radiológicos logo após a infusão e depois de 3, 6 e 24 horas. Foi demonstrada aspiração do radionucleotídeo para nasofaringe e, posteriormente, para o trato gastrointestinal. Nenhum dos pacientes estudados apresentou aspiração do conteúdo injetado nos seios paranasais para as vias aéreas inferiores durante o período de estudo.

Os resultados apresentados por Bardin parecem ser os mais relevantes, pois seu modelo experimental reproduz melhor a fisiopatologia proposta para explicar a associação destas afecções. Além disso, estudos avaliando as secreções respiratórias de asmáticos com sinusite não têm demonstrado haver uma coincidência de microorganismos em vias aéreas superiores e inferiores (1). Também não têm sido observadas evidências sugestivas de pneumonia ou pneumonite em avaliações radiológicas de pacientes com associação de asma e sinusite. Baseando-se nestes dados, não parece haver

uma relação causal entre a aspiração de material infectado dos seios paranasais e o desenvolvimento de asma, uma vez que faltam evidências concretas que sustentem esta hipótese.

Ativação do sistema imunológico de mucosas das vias aéreas

Embora os linfócitos tenham sido reconhecidos nas mucosas dos sistemas respiratório e gastrointestinal há muitos anos, a presença um sistema imunológico associado às mucosas tem sido referida recentemente. Este sistema atua como uma barreira entre os ambientes interno e externo, constituindo uma importante linha de defesa do organismo.

Apesar do grande interesse despertado, os mecanismos de ação deste sistema imunológico sobre o trato respiratório ainda são pouco compreedidos. Provavelmente linfócitos T estão envolvidos no reconhecimento de antígenos em nódulos linfáticos locais (19). Após o reconhecimento destes antígenos, os linfócitos T tornam-se ativados, desencadeando uma resposta inflamatória difusa, em que linfócitos B, macrófagos, mastócitos e eosinófilos são recrutados (19). A ativação destas células inflamatórias parece ser fundamental para o desencadeamento e manutenção dos episódios de broncoconstrição em pacientes asmáticos (5, 20-22).

Estudos de biópsia brônquica e lavado broncoalveolar de indivíduos asmáticos têm revelado a presença de linfócitos T, eosinófilos e neutrófilos ativados, em associação com os mastócitos e macrófagos alveolares, em proporções significativamente superiores às encontradas em controles saudáveis (5, 23-25). Em um estudo recente (26), foram estudados 104 pacientes submetidos a cirurgia endoscópica para o tratamento de sinusite crônica, avaliando-se a correlação entre a extensão da afecção dos seios paranasais (através de estudo tomográfico) com a ocorrência de asma, alergia, eosinofilia tecidual e periférica. Aqueles pacientes que apresentaram-se com doença extensa dos seios paranasais (39% dos casos) apresentaram uma correlação importante e significativa com a presença de asma e eosinofilia, não relacionada aos níveis séricos de IgE.

Em razão disto, tem sido proposto que o processo infeccioso localizado nos seios paranasais possa desencadear uma resposta imunológica envolvendo a mucosa respiratória em toda a sua extensão, com ativação de células inflamatórias e episódios de broncoconstrição em indivíduos predispostos. A importância desta resposta imunológica no desencadeamento e manutenção das crises de asma pode ser confirmada pela boa resposta da maioria dos asmáticos ao uso de glicocorticóides. Porém, cabe ressaltar que a maior parte dos casos de asma associada a sinusite, apresentados na literatura até o momento, têm sido classificados como refratários ao tratamento clínico usual.

Outras teorias

Reed et al. (27) propuseram que perda do mecanismo protetor das vias aéreas superiores, decorrente da obstrução nasal, deixaria a mucosa brônquica mais exposta a alergenos e agentes irritantes presentes no ar inalado. No entanto, esta hipótese ainda não foi testada em estudos prospectivos, com controles adequados.

O bloqueio beta-adrenérgico, promovido por toxinas bacterianas originadas dos seios paranasais acometidos foi outro mecanismo proposto (28). Contudo, até o momento, nenhuma toxina bacteriana foi identificada em vias aéreas superiores ou inferiores de pacientes asmáticos.

Conclusão

A sinusite e a asma apresentam uma associação bem estabelecida, estando documentado o melhor controle dos casos de asma após o tratamento efetivo de uma sinusite concomitante. Permanecem dúvidas em relação à participação do processo infeccioso dos seios paranasais como um fator desencadeante das crises asmáticas. A possibilidade de que sejam manifestações clínicas de uma mesma doença de base, afetando o trato respiratório em diferentes sítios e predispondo os pacientes a desenvolverem sinusite e hiperresponsividade brônquica também não pode ser descartada. Entretanto, parece claro que a afecção dos seios paranasais esteja envolvida, pelo menos como

um fator agravante dos casos de asma em indivíduos predispostos. Diversos modelos fisiopatológicos têm sido propostos na literatura, na tentativa de se estabelecer uma relação causal entre as duas entidades, mas até o momento nenhum mostrou-se suficientemente elucidativo. Os trabalhos avaliando a presença de aspiração do conteúdo dos seios paranasais em indivíduos sem alteração do estado de consciência ainda são escassos e controversos. As evidências que relacionam o desencadeamento das crises de asma a um reflexo naso-sinuoso-brônquico ou na ativação do sistema imunológico da mucosa respiratória são mais consistentes, mas muitos dos pacientes com asma concomitante à sinusite não apresentam resposta a terapias anticolinérgicas ou anti-inflamatórias.

Provavelmente, diferentes mecanismos atuam simultaneamente em um mesmo indivíduo e, sendo assim, somente a realização de estudos bem controlados, analisando os fatores cronológicos e fisiopatológicos envolvidos na etiologia e no curso clínico dos casos de asma associada a sinusite, poderá nos fornecer subsídios para um melhor entendimento e manejo clínico destes pacientes.

No momento, cabe ressaltar a importância de se investigar, diagnosticar e tratar adequadamente os quadros de sinusite em pacientes com episódios de asma refratária ao tratamento usual, pois através desta conduta torna-se possível oferecer um controle mais efetivo para os pacientes, melhorando a qualidade de vida e reduzindo os custos relacionados ao manejo ambulatorial e hospitalar destes pacientes.

Agradecimentos. Agradecemos ao professor Sérgio Menna Barreto pela revisão crítica deste artigo e por suas valiosas sugestões.

Referências

1. Stauffer JL. Disorders of the airways. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Current: Medical Diagnosis & Treatment. 36th ed. New Jersey: Appleton & Lange; 1997. p. 241-50.
2. Palombini BC, MRA Alves. Infecções respiratórias e asma brônquica. Rev. Médica Sta. Casa 1993; 1:9-13.
3. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 1998; 82:950-6.
4. Slavin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1980; 66:250-7.
5. Marney SR. Pathophysiology of reactive airway disease and sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105:98-100.
6. Kaufman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistence in man. Am Rev Resp Dis 1969; 100:626-30.
7. Mings R, Friedman WH, Linford P, Slavin RG. Five year follow-up of the effects of bilateral intranasal spheneothmoidectomy in patients with sinusitis and asthma. Am J Rhinol 1998; 71:123-32.
8. Slavin RG. Asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:534-7.
9. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in children with respiratory allergy: the role of antimicrobias. J Allergy Clin Immunol 1982; 69:382-7.
10. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. Pediatrics 1984; 73: 526-9.
11. Friedman R, Ackerman M, Wald E, Casselbrant M, Friday G, Fireman P. Asthma and bacterial sinusitis in children. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 185-9.
12. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. Pediatr Clin North Am 1988; 35:1091-1101.
13. Nishioka GJ, Cook PR, Bavis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 110:494-500.
14. Rossi OVJ, Pirilä T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. Int Arch Allergy Immunol 1994; 103:209-13.
15. Rossi OVJ, Pirilä T, Laitinen J, Huhti E. Contribution of chest and paranasal sinus radiographs to the management of acute asthma. Int Arch Allergy Immunol 1994; 105:96-100.
16. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Chiampo F, Bugiani M, Magnano M, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:52-9.
17. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am J Med 1978; 64:564-568.
18. Bardin P, Heerden BB, Joubert JR. Absence of

pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:82-8.

19. Abbas KA, Lichtman AH, Pober JS. Celular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 232-5.
20. Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lynphocyte activation in acute severe asthma. Am Rev Respir Dis 1990; 141:970-7.
21. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. Am Rev Respir Dis 1989; 140:1745-53.
22. Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK. Identification of activated lymphocytes and eosinophilis in bronchial biopsies in stable atopic asthma. Am Rev Respir Dis 1990: 142:1407-13.
23. Driscoll PV, Naclerio RM, Barrody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122:1071-6.
24. Baroody FM, Huges CA, McDowell P, Hruban R, Zinreich SJ, Naclerio RM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121:1396-1402.
25. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:867-75.
26. Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips D, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis: relationship of computed tomografic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. JAMA 1994; 271:363-7.
27. Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:1042-7.
28. Szentivanyi A, Neb O. The beta-adregenic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J Allergy 1968; 42:203-32.