



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O Impacto do Consumo Tabágico na Rinossinusite Crónica**

Manuel Luís Vasconcelos e Sousa Vasques Osório

---

**ABRIL'2019**



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O Impacto do Consumo Tabágico na Rinossinusite Crónica**

Manuel Luís Vasconcelos e Sousa Vasques Osório

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simões

---

**ABRIL'2019**

## **Resumo**

O epitélio nasossinusal das fossas nasais, incluindo os seios perinasais, constitui a “primeira linha de defesa” contra agentes patogénicos e partículas inaladas.

A rinosinusite crónica é uma das doenças mais prevalentes no mundo que condiciona uma grande diminuição da qualidade de vida. A sua etiologia depende de fatores intrínsecos do hospedeiro, como alterações genéticas, e fatores extrínsecos, desde agentes infecciosos, iatrogénicos ou inflamatórios, incluindo agentes irritantes onde podemos incluir o fumo de tabaco. As várias vias fisiopatológicas que culminam numa inflamação sinonasal levam à ativação de vias adicionais que inevitavelmente mascaram a sua etiologia inicial.

O fumo de tabaco, ativo e passivo, tem um papel comprovado na manutenção do estado inflamatório da rinosinusite crónica, levando a uma diminuição do *clearance* mucociliar e a alterações da imunidade distintas, com aumento geral da ativação de vias inflamatórias mas também com uma inibição da imunidade inata.

O papel da evicção tabágica no tratamento desta patologia ainda não está completamente comprovado devido a uma escassez de estudos com conclusões contraditórias.

**Palavras-chave:** Rinosinusite Crónica; Tabaco; Clearance mucociliar;

## **Abstract:**

The nasal epithelium of the nasal cavities, including the perineal sinuses, constitute the "first line of defence" against pathogens and inhaled particles.

Chronic rhinosinusitis is one of the most prevalent diseases in the world that conditions a great decrease in the quality of life of the patients. Its aetiology depends on intrinsic factors of the host, such as genetic alterations, and extrinsic factors that range from infectious, iatrogenic or inflammatory agents, including irritants where tobacco smoke can be included. The various pathophysiological pathways that culminate in nasal inflammation lead to the activation of additional pathways that inevitably mask its initial aetiology.

Tobacco smoke, both active and passive, has a proven role in maintaining the inflammatory state of chronic rhinosinusitis, leading to a decrease in mucociliary

clearance and to distinct immunity changes, with an overall increase in inflammatory pathway activation but also with inhibition of innate immunity.

The role of smoking cessation in the treatment of this disease is not yet fully proven due to a paucity of studies with contradictory conclusions.

**Keywords:** Chronic Rhinosinusitis; Tobacco; Mucociliary clearance;

## Índice

<b>Introdução.....</b>	<b>6</b>
<b>O Impacto do Consumo Tabágico na Rinossinusite Crónica.....</b>	<b>7</b>
- <b>Classificação.....</b>	<b>7</b>
- <b>Epidemiologia.....</b>	<b>9</b>
- <b>Fisiopatologia.....</b>	<b>12</b>
- <b>Papel da evicção tabágica no tratamento da rinossinusite crónica.....</b>	<b>15</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>16</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>17</b>

## **Introdução**

A Rinossinusite crónica (RSC) é uma doença crónica inflamatória dos seios perinasais com elevada prevalência a nível mundial, que engloba um conjunto variado de sintomas com impacto negativo na qualidade de vida dos doentes a vários níveis, nomeadamente na qualidade do sono, cognição, humor, produtividade e fadiga. O impacto da RSC na qualidade de vida diária relacionada com a saúde tem mostrado ser comparável ou mesmo pior do que outras patologias crónicas, como insuficiência cardíaca congestiva, angina ou doença pulmonar obstrutiva crónica. Além disso, é uma patologia que acarreta um aumento significativo dos custos dos cuidados de saúde. Assim, a rinossinusite crónica apresenta um impacto negativo significativo tanto a nível individual como social[1,2].

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o tabaco constitui o maior problema de saúde pública e maior causa de morte, doença ou incapacidade evitável a nível mundial, sendo responsável por mais de 7 milhões de mortes anualmente, 6 milhões das quais por tabagismo ativo e 890 000 devido a tabagismo passivo[3].

Segundo dados do Inquérito Nacional de Saúde 2014, cerca de 20% dos residentes em Portugal com mais de 15 anos eram fumadores e cerca de 16,8% fumavam diariamente. Cerca de 1 em cada 10 pessoas residentes em Portugal, com 15 ou mais anos, está exposta diariamente a fumo passivo (8,6%)[4].

A combustão do cigarro produz fumo com mais de 3800 constituintes nocivos, incluindo monóxido de carbono, nicotina, acroleína, cianeto de potássio, entre outros. A maior parte destes componentes tem um efeito tóxico sobre o epitélio respiratório, podendo ter um papel importante em várias doenças do trato respiratório superior, nomeadamente na RSC[5].

Nesta perspetiva, o objetivo deste trabalho de revisão não é aprofundar em demasia acerca da RSC como uma patologia, nem sobre todos os malefícios associados ao consumo tabágico, mas sim perceber qual a possível correlação epidemiológica, fisiopatológica e o qual o efeito da cessação tabágica na abordagem à RSC através de uma coletânea da informação existente em estudos científicos referentes a esta temática.

## **O Impacto do Consumo Tabágico na Rinossinusite Crónica**

### **- Classificação**

Sinusite e rinite são duas patologias que normalmente coexistem pelo que, atualmente, a terminologia correta para denominar esta patologia é rinossinusite[6]. Apesar disso, este ainda não é um termo completamente aceite a nível mundial[7].

No adulto, rinossinusite pode ser definida como uma inflamação da mucosa nasal e de um ou mais seios perinasais caracterizada por dois ou mais dos seguintes sintomas: obstrução, bloqueio ou congestão nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor ou pressão facial e hipo/anósmia, sendo obrigatório que um dos dois primeiros sintomas estejam presentes.

Adicionalmente, devem existir ou evidências endoscópicas de pólipos nasais e/ou edema ou obstrução da mucosa do meato médio e/ou secreções mucopurulentas também no meato médio, ou uma TC dos seios perinasais que demonstre alterações da mucosa ao nível do complexo ostiomeatal e/ou dos próprios seios[6].

Sintomas minor, não definidores de diagnóstico, também podem estar presentes, incluindo fadiga, febre, otalgia, odontalgia, halitose, disfonia e irritação faríngea, laríngea ou traqueal[6,8].

Outros exames, como rinoscopia anterior ou transiluminação dos seios, apesar de muito utilizadas como primeira linha na abordagem do doente com suspeita desta patologia, têm, isoladamente, um valor limitado no seu diagnóstico[6].

A rinossinusite pode ser classificada segundo duas vertentes: gravidade e duração.

Em termos de gravidade, a doença pode ser dividida em ligeira, moderada ou grave, segundo uma escala analógica visual (VAS), onde o doente responde à pergunta “Quão problemáticos são os seus sintomas de Rinossinusite?” registando um ponto numa linha de 10 cm, onde 0 cm equivale a “Não tem qualquer influência na minha vida diária.” e 10 cm a “é extremamente limitante das minhas atividades do dia-a-dia.” Uma classificação até 3 corresponde a doença leve, de 3-7 a doença moderada e acima de 7 a doença grave, sendo que, considera-se que começa a existir uma limitação da qualidade de vida do doente a partir dos 5 cm.

Quanto à duração, uma rinossinusite é aguda quando existe uma resolução completa da sintomatologia nas primeiras 12 semanas desde o início do quadro clínico e, ultrapassado este período de tempo passamos a ter um diagnóstico de rinossinusite crónica. (RSC)[6]. Devido ao elevado período de tempo necessário para se estabelecer o

diagnóstico de rinosinusite crónica, pode-se tornar difícil o diagnóstico diferencial entre uma verdadeira rinosinusite crónica com ou sem exacerbações de uma rinosinusite aguda recorrente, definida como 3 ou mais episódios de rinosinusite aguda por ano que podem ter origens etiológicas dispares[8,9]. No entanto, na RSC, o quadro clínico é caracteristicamente menos grave, composto predominantemente por dor ou pressão facial pouco intensa e obstrução nasal com rinorreia anterior e posterior mucosa de cor branca amarelada, contrastando com a dor aguda localizada e secreções purulentas típicas da rinosinusite aguda, recorrente ou não[10].

A RSC é ainda dividida em dois subgrupos com base na ausência ou presença de pólipos nasais. Por um lado, RSC sem pólipos nasais é frequentemente associada a dor, pressão ou sensação de plenitude facial acoplada a uma histologia característica de fibrose da submucosa, hiperplasia glandular e infiltrado inflamatório de neutrófilos. Por outro lado, o diagnóstico de RSC com pólipos nasais requer confirmação endoscópica da presença de pólipos bilaterais no meato médio e, além disso, está mais associada a sintomas de hiposmia ou anosmia e, histologicamente, à presença de edema e infiltrado de células inflamatórias constituído principalmente por eosinófilos. Apesar de ser possível a existência de uma polipose unilateral neste subtipo, a sua presença remete mais a um possível papiloma invertido nasossinusal[10–12].

Certas classificações defendem a divisão num terceiro subtipo, rinosinusite fúngica alérgica, diagnosticada clinicamente pelos critérios de RSC (com ou sem pólipos nasais) mais a presença mucina alérgica com elementos fúngicos e evidência de alergia fúngica IgE mediada[10,12,13].



## - Epidemiologia

A rinosinusite crónica é uma patologia com elevada prevalência a nível mundial[1]. Contudo, ao rever a literatura atual, torna-se claro que a determinação precisa da prevalência da RSC e dos seus subtipos permanece especulativa devido, principalmente, à grande heterogeneidade e imprecisão diagnóstica nos diferentes estudos[6,14].

Estudos baseados em inquéritos nacionais constituem um bom recurso para estimar a prevalência generalizada, variação regional e possíveis fatores de risco em amostras grandes e complexas da sociedade. Porém, dependem apenas dos relatos dos objetos de estudo e enquadram, de diversas formas, na referida heterogeneidade de diagnóstico[1,6].

Exemplo disso é a comparação entre dois estudos realizados nos Estados Unidos da América e no Canadá [15,16]. No primeiro procurou-se avaliar a prevalência de doenças crónicas na população americana, chegando-se à conclusão que 15,5% tinha RSC definida como "problemas de sinusite" por mais de 3 meses no ano anterior à entrevista. Já no segundo, o diagnóstico de RSC envolvia uma resposta afirmativa à questão: "Tem sinusite diagnosticada por um profissional de saúde?", sendo explicado que, para ser considerada uma patologia crónica deveria durar ou ser previsto durar 6 meses ou mais, ou seja, o diagnóstico de RSC envolvia o seu reconhecimento por um profissional de saúde. Nestas circunstâncias, constatou-se que apenas 5,7% do sexo feminino e 3,4% do sexo masculino da população canadiana com mais de 12 anos tinha RSC, uma taxa relativamente menor quando comparada à do primeiro estudo.

Na Europa, o primeiro estudo multicentro levado a cabo pela "The Global Allergy and Asthma European Network" (GA2LEN), procurou estimar a prevalência de rinosinusite crónica na Europa e as suas variações geográficas, através de um questionário mandado aleatoriamente para uma amostra de população entre os 15 e os 75 anos em 19 centros de 12 países da Europa[17].

Neste questionário, as pessoas reportavam a existência ou não de sintomatologia ou diagnóstico de rinosinusite crónica por especialista segundo os critérios do "European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps (EP3OS)"[6], além da sua idade, historial de rinite alérgica e consumos tabágicos. Assim, determinou-se uma prevalência média de RSC na Europa de 10,9%.

No entanto, como já referido anteriormente, o diagnóstico correto de RSC é feito através da combinação de sintomatologia subjetiva e evidências objetivas de inflamação

da mucosa nasal através de métodos imagiológicos, métodos esses que não foram tidos em consideração em nenhum dos estudos acima referidos[1,6].

A necessidade de evidências objetivas é indispensável porque, uma base puramente sintomática para o diagnóstico, apesar de sensível, terá uma elevada taxa de falsos positivos devido à sobreposição dos sintomas da SRC com outras patologias comuns como a rinite alérgica[1].

Assim, estudos baseados exclusivamente em questionários dependentes da resposta dos seus objetos de estudo e sem confirmação imagiológica de inflamação nasossinusal podem sobreestimar a prevalência desta patologia[1].

De forma a ultrapassar este possível sobre-diagnóstico, certos estudos procuraram avaliar a prevalência de RSC baseando-se na avaliação clínica por profissionais de saúde.

“KNHANES”, um estudo transversal de uma amostra de população não institucionalizada da Coreia do Sul, procurou estimar a prevalência de várias patologias, entre as quais, rinosinusite crónica. Através de uma equipa multidisciplinar, que incluía um especialista em otorrinolaringologia, concluiu-se que num total de 4,067 participantes com mais de 6 anos, 7,12% tinha o diagnóstico RSC, baseado na presença, tanto de sintomas subjetivos de obstrução nasal e rinorreia durante mais de 3 meses, como de uma evidência endoscópica objetiva de secreções mucopurulentas e/ou pólipos nasais[18].

Outro estudo, “GA2LEN Survey Follow-Up”, procurou verificar a presença de alterações imagiológicas características de RSC em participantes, escolhidos aleatoriamente de grupos com e sem doença segundo os critérios de diagnóstico definidos no primeiro estudo[6,17]. Esta nova amostra foi mais uma vez questionada acerca da presença de sintomas de RSC, e dos indivíduos positivos para um diagnóstico clínico de RSC, 61,7% tinha evidência endoscópica de doença. No entanto, 38% dos indivíduos negativos para um diagnóstico clínico de RSC tinha também endoscopias positivas[19].

Portanto, a escassez de dados epidemiológicos precisos sobre RSC dificulta a sua utilização para comparações e associações com fatores relacionados com as suas manifestações[6,19].

Ainda assim, podemos tirar algumas conclusões, nomeadamente, uma associação entre Tabagismo (ativo e passivo; passado e presente) e o aumento da prevalência de rinosinusite crónica. No Canadá, demonstrou-se uma clara e forte associação entre o

tabagismo ativo e rinosinusite crónica, tanto em indivíduos do sexo feminino, como masculino, apesar de menos marcada em indivíduos do sexo masculino[16]. O estudo Europeu “GA2LEN” concluiu que RSC é 1,91 vezes mais provável em fumadores do que em pessoas sem consumos tabágicos, verificando ainda uma relação dose-dependente com a quantidade de consumo, medida em UMAs, e a prevalência desta patologia. Participantes do questionário com 50 UMAs, tinham 50% mais probabilidade de reportar ter rinosinusite crónica relativamente a não-fumadores. Além disso, também se observou uma pequena correlação positiva, entre ser ex-fumador e ter esta patologia, sendo a prevalência de RSC neste grupo 1,28 vezes maior[17]. Uma revisão sistemática, baseada em 25 anos de literatura, demonstrou uma correlação positiva entre tabagismo passivo e sinusite tanto em adultos como em crianças. Dos 19 artigos analisados, 13 mostraram uma associação estatisticamente significativa entre sinusite e tabagismo passivo, 7 desses estudos avaliaram especificamente a sua correlação com RSC e desses, 5 demonstraram uma associação significativa entre CRS e tabagismo passivo[20].

## - Fisiopatologia

A homeostasia dos seios perinasais requer a patência de cada um dos complexos osteomeatais, um normal funcionamento mucociliar e uma normal ação imunológica tanto local como sistémica. Assim, uma alteração em qualquer um destes processos pode estar na base do desenvolvimento de RSC[10].

A etiologia e os mecanismos fisiopatológicos associados à rinosinusite crónica são heterogéneos e ainda não totalmente conhecidos. No entanto, sabe-se que, provavelmente, existem várias vias fisiopatológicas que podem culminar numa inflamação sinonasal que, uma vez crónica, leva à ativação de vias inflamatórias adicionais que inevitavelmente mascaram a sua etiologia inicial[21,22].

Assim, RSC representa um espectro de entidades com uma fisiopatologia variável, sugerindo uma definição de RSC como um síndrome clínico de inflamação crónica da mucosa nasossinusal influenciada por uma combinação entre fatores relacionados com a suscetibilidade do hospedeiro e fatores ambientais[21,23].

Apesar da grande maioria dos casos de RSC serem idiopáticos, numa minoria, fatores intrínsecos inerentes ao hospedeiro podem estar na origem desta patologia. Doenças genéticas como fibrose quística ou síndrome de kartagener (discinesia ciliar primária), patologias auto-imunes como granulomatose de Wegener ou sarcoidose e ainda imunodeficiências primárias podem levar ao desenvolvimento de RSC[21,23–27].

Além disso, as fossas nasais estão em constante contacto com o ambiente externo, sendo o epitélio nasossinusal a “primeira linha de defesa” contra agentes patogénicos e partículas inaladas através de múltiplas respostas imunes, inatas e adaptativas[21,28]. Assim, fatores extrínsecos ou ambientais, desde agentes infecciosos (virais, bacterianos e fúngicos ou associados a biofilmes), inflamatórios (alergias IgE mediadas, hipersensibilidade não Ig-E mediada, ou agentes irritantes) e disrupções iatrogénicas ou traumáticas da ventilação ou drenagem mucociliar podem ser responsáveis pela génese ou cronicidade do estado inflamatório característico desta patologia[21,23,29].

Os constituintes tabágicos podem ser inseridos na categoria dos agentes irritantes, apesar do seu papel, com base em várias investigações, ser mais importante na cronicidade e não na génese do estado inflamatório da RSC[6]. Apesar disso, existe uma correlação positiva entre a exposição aos constituintes do tabaco e alterações da fisiologia nasossinusal incluindo aumento da resistência das vias aéreas nasais, irritação

e congestão nasal com rinorreia, alterações no epitélio a nível do *clearance* mucociliar e imunidade inata, bem como metaplasia da mucosa olfativa.

O potencial nocivo do tabaco no epitélio respiratório decorre da sua capacidade de induzir um stress oxidativo com o aumento de produção de espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, levando a um aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias, apoptose celular e diminuição da função de barreira das vias aéreas que culmina na perpetuação de um estado inflamatório basal da mucosa nasossinusal[6,30,31]. Willes et al. verificaram que um aumento da resistência das vias aéreas nasais associado a sintomas de irritação e congestão nasal mais rinorreia eram as alterações mais frequentes em indivíduos expostos a fumo de tabaco, sugerindo um aumento da permeabilidade vascular, congestão vascular e ativação glandular como os responsáveis[32].

O *clearance* mucociliar normal do epitélio respiratório nasossinusal depende da frequência e padrão do batimento ciliar e das propriedades biológicas do líquido que reveste a superfície aérea, nomeadamente a sua secreção que é controlada pela secreção de vários iões, incluindo o cloro[33,34]. Cohen et al. estudaram, *in vitro*, o efeito do *cigarette smoke condensate* (constituíntes do tabaco solúveis em água) na frequência de batimento ciliar e secreção de cloro em culturas de células do epitélio do septo nasal de ratinhos e células do epitélio nasossinusal humano, concluindo que o fumo do tabaco possui efeitos deletérios em ambas as componentes. A hipótese que uma diminuição do *clearance* de secreções nasossinusais como consequência dos efeitos secundários do fumo do tabaco, já mencionados, possibilita apresentar o consumo tabágico como potencial contribuinte e/ou fator exacerbador de RSC em indivíduos expostos[33]. Um outro estudo concluiu que, tanto *cigarette smoke condensate*, como tabaco no seu estado gasoso suprimem, *in vitro*, a expressão da proteína *CFTR* no epitélio nasossinusal, permitindo uma possível correlação entre os efeitos do tabaco na mucosa nasossinusal e a fisiopatologia característica da fibrose quística[35]. Além disso, Tamashiro et al. concluíram que, tanto o *cigarette smoke condensate* como fumo no estado gasoso, inibem significativamente a ciliogénese, principalmente na sua fase final resultando em cílios de menor comprimento[36].

Outros estudos começam a mencionar um papel dicotómico do tabagismo crónico numa imunossupressão que prejudica os mecanismos de defesa do hospedeiro, aumentando a sua suscetibilidade a colonizações bacterianas (biofilmes) e infeções. Lee et al. procuraram estudar, *in vitro*, o efeito da acroleína, um componente volátil do fumo do

tabaco, em células do epitélio nasossinusal humano. Além do já conhecido papel da acroleína na depleção dos níveis celulares de glutathione e consequente aumento do *stress* oxidativo, este estudo concluiu que este composto inibe diretamente a expressão de dois genes responsáveis pela produção de interleucina-8 e  $\beta$ -defensina humana 2. O primeiro responsável pelo recrutamento de neutrófilos e o segundo com um papel importante na morte de bactérias *gram-negativas* e bacteriostase de *gram-positivas*[37,38]. Além disso, outros estudos já comprovaram o papel do fumo do tabaco na inibição de produção de citocinas pró-inflamatórias por vias mediadas por *Toll like receptors* em células epiteliais brônquicas e células de sangue periférico[39,40].

Por fim, um estudo de 1990 identificou o consumo tabágico como um influenciador negativo na identificação de odores de uma forma dose-dependente, sugerindo que o consumo, passado ou presente, de tabaco seria responsável por alterações a longo prazo no sistema olfativo que poderiam culminar em anósmia[41]. No entanto, Yee et al. ao comparem biópsias de epitélio respiratório olfatório de doentes com RSC fumadores e não fumadores, apesar de averiguarem um aumento relativo de metaplasia escamosa do epitélio olfativo em fumadores comparativamente a não fumadores, onde predominava um epitélio pseudoestratificado normal com hiperplasia das células caliciformes, essa mudança não se traduziu em nenhuma alteração objectiva relevante da capacidade olfativa dos objetos de estudos[42].

## **- Papel da evicção tabágica no tratamento da rinossinusite crónica**

Vários autores têm vindo a estudar o papel da evicção tabágica nas várias modalidades do tratamento da RCS, alguns com conclusões contraditórias.

Phillips et al. realizaram um estudo observacional sobre a reversão dos efeitos do tabagismo na RCS após cessação tabágica, chegando à conclusão que doentes com esta patologia que fumam ou que são ex-fumadores possuem características significativamente mais graves de RSC (pior sintomatologia nasossinusal e qualidade de vida relacionada com a saúde e um maior uso de terapêuticas médicas sistémicas e tópicas, por exemplo corticoesteróides) quando comparados com doentes com RSC que nunca fumaram. Além disso, verificaram que, com cada ano de cessação tabágica, havia uma diminuição das características já mencionadas, estimando uma necessidade de 10 a 20 anos de cessação tabágica para reverter completamente os seus efeitos na mucosa nasossinusal[43].

A cirurgia endoscópica nasossinusal é indicada para os doentes, cujos sintomas relacionados com a doença são refratários à terapêutica médica. Por um lado, vários estudos têm vindo a provar que o tabagismo, ativo ou passivo, interfere negativamente na evolução pós-operatória da cirurgia endoscópica nasossinusal sob um ponto de vista clínico, endoscópico e imagiológico (tomografia computadorizada) e também com base em escalas de avaliação da qualidade de vida, tanto nos adultos como na faixa pediátrica[44–46]. Por outro lado, Smith et al. verificaram que não havia qualquer diferença objetiva (avaliada por TC e endoscopia pré e pós-operatórias) ou na qualidade de vida entre fumadores e não-fumadores, tendo ambos os grupos uma melhoria relativamente igual após tratamento cirúrgico[47].

## **Conclusão**

A exposição ao fumo de tabaco, ativo e passivo, parece ter um papel na fisiopatologia da RSC, apesar deste estar mais relacionado com a manutenção do processo inflamatório e não tanto com a sua etiologia. Os constituintes do tabaco têm um papel comprovado no aumento das características inflamatórias da RSC, levando a um aumento da resistência das vias aéreas nasais, irritação e congestão nasal com rinorreia, bem como a alterações ao nível do epitélio da mucosa nasossinusal, com uma diminuição do *clearance* mucociliar e, inesperadamente, a alterações da imunidade inata.

Relativamente ao papel da evicção tabágica no tratamento da RSC, embora ainda não haja evidência de que a cessação tabágica leve a uma reversão das alterações da mucosa nasossinusal, estudos observacionais, também escassos, reportam uma melhoria sintomática após uma evicção tabágica.

Assim, seria interessante que esta temática fosse mais estudada, de forma a melhor entender qual o papel que a evicção tabágica pode ter no tratamento específico da rinosinusite crónica.



## Bibliografia

1. DeConde, A. S., & Soler, Z. M. (2016). Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology and Burden of Disease. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 30(2), 134–139.
2. Gliklich, R. E., & Metson, R. (1995). The Health Impact of Chronic Sinusitis in Patients Seeking Otolaryngologic Care. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 113(1), 104–109.
3. World Health Organization. (2017). WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization.
4. Nunes, E., Narigão, M., Nogueira, P. J., Farinha, C. S., Oliveira, A. L., Alves, M. I., & Martins, J. (2016). Portugal Prevenção e Controlo do Tabagismo em Números, 2015. *Portugal Prevenção e Controlo do Tabagismo em números, 2015*, 5-98.
5. Dye, J. A., & Adler, K. B. (1994). Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*, 49(8), 825–834.
6. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., ... & Georgalas, C. (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12.
7. Borish, L. (2005). Maybe rhinitis, maybe sinusitis, maybe rhinitis and sinusitis, but certainly not rhinosinusitis!. *Journal of allergy and clinical immunology*, 116(6), 1269-1271.
8. Slavin, R. G., Spector, S. L., Bernstein, I. L., Workgroup, S. U., Kaliner, M. A., Kennedy, D. W., ... & Lang, D. M. (2005). The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(6), S13-S47.
9. Bousquet, Philippe Jean & Bachert, Claus & Walter, Canonica & B Casale, Thomas & Cruz, Alvaro & J Lockey, Richard & Zuberbier, Torsten. (2009). Unmet needs in Severe Chronic Upper Airway Diseases (SCUAD). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 124. 428-33. 10.1016/j.jaci.2009.06.027.
10. Dykewicz, M. S., & Hamilos, D. L. (2010). Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S103-S115.
11. Bachert, C., Pawankar, R., Zhang, L., Bunnag, C., Fokkens, W. J., Hamilos, D. L., ... & Naclerio, R. (2014). ICON: chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organization Journal*, 7(1), 1.
12. Meltzer, E. O., Hamilos, D. L., Hadley, J. A., Lanza, D. C., Marple, B. F., Nicklas, R. A., ... Zinreich, S. J. (2004). Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 131(6\_suppl), 1–62.
13. Ferreira, D., Morête, A., Duarte, R., & Carvalho, A. (2007). Sinusite fúngica alérgica–Caso clínico e revisão da literatura. *Rev Port Imunoalergologia*, 15(5), 423-430.
14. Beule, A. (2015). Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 14.
15. Collins, J. G. (1997). Prevalence of selected chronic conditions; United States, 1990-92.
16. Chen, Y., Dales, R., & Lin, M. (2003). The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *The Laryngoscope*, 113(7), 1199-1205.

17. Hastan, D. F. W. J., Fokkens, W. J., Bachert, C., Newson, R. B., Bislimovska, J., Bockelbrink, A., ... & Forsberg, B. (2011). Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*, *66*(9), 1216-1223.
18. Cho, Y. S., Choi, S. H., Park, K. H., Park, H. J., Kim, J. W., Moon, I. J., ... & Koo, J. W. (2010). Prevalence of otolaryngologic diseases in South Korea: data from the Korea national health and nutrition examination survey 2008. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, *3*(4), 183.
19. Tomassen, P. E. T. E. R., Newson, R. B., Hoffmans, R., Lötvall, J., Cardell, L. O., Gunnbjörnsdóttir, M., ... & Brozek, G. (2011). Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis—a GA2LEN study. *Allergy*, *66*(4), 556-561.
20. Hur, K., Liang, J., & Lin, S. Y. (2014, January). The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 4, No. 1, pp. 22-28).
21. Lee, S., & Lane, A. P. (2011). Chronic rhinosinusitis as a multifactorial inflammatory disorder. *Current infectious disease reports*, *13*(2), 159-168.
22. Stevens, W. W., Lee, R. J., Schleimer, R. P., & Cohen, N. A. (2015). Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *136*(6), 1442-1453.
23. Benninger, M. S., Ferguson, B. J., Hadley, J. A., Hamilos, D. L., Jacobs, M., Kennedy, D. W., ... & Anon, J. (2003). Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, *129*(3), S1-S32.
24. Hamilos, D. L. (2016). Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *4*(4), 605-612.
25. Laura, C. A., Lourdes, P., Eduardo, F., Fabricio, I., & Federico, U. (2017). Nasal Polyposis in Patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *J Otolaryngology ENT Res*, *7*(4), 00210.
26. Cannady, S. B., Batra, P. S., Koenig, C., Lorenz, R. R., Citardi, M. J., Langford, C., & Hoffman, G. S. (2009). Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *The Laryngoscope*, *119*(4), 757-761.
27. Chiarella, S. E., & Grammer, L. C. (2017). Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment. *Expert review of clinical immunology*, *13*(2), 117-123.
28. Ramanathan Jr, M., & Lane, A. P. (2007). Innate immunity of the sinonasal cavity and its role in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, *136*(3), 348-356.
29. Pant, H., Ferguson, B. J., & Macardle, P. J. (2009). The role of allergy in rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, *17*(3), 232-238.
30. Xiao, C., Puddicombe, S. M., Field, S., Haywood, J., Broughton-Head, V., Puxeddu, I., ... & Cremin, C. (2011). Defective epithelial barrier function in asthma. *Journal of Allergy and Clinical immunology*, *128*(3), 549-556.
31. Rahman, I., Morrison, D., Donaldson, K., & MacNee, W. (1996). Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *154*(4), 1055-1060.
32. Fitzgerald, S. R. W. T. K., & Rebecca, D. P. N. J. H. (1998). Acute respiratory response to prolonged, moderate levels of sidestream tobacco smoke. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, *53*(3), 193-209.

33. Cohen, N. A., Zhang, S., Sharp, D. B., Tamashiro, E., Chen, B., Sorscher, E. J., & Woodworth, B. A. (2009). Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *The Laryngoscope*, *119*(11), 2269-2274.
34. Trout, L., King, M., Feng, W., Inglis, S. K., & Ballard, S. T. (1998). Inhibition of airway liquid secretion and its effect on the physical properties of airway mucus. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *274*(2), L258-L263.
35. Cantin, A. M., Hanrahan, J. W., Bilodeau, G., Ellis, L., Dupuis, A., Liao, J., ... & Durie, P. (2006). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *173*(10), 1139-1144
36. Tamashiro, E., Xiong, G., Anselmo-Lima, W. T., Kreindler, J. L., Palmer, J. N., & Cohen, N. A. (2009). Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *American journal of rhinology & allergy*, *23*(2), 117-122.
37. Lee, W. K., Ramanathan, M., Spannhake, E. W., & Lane, A. P. (2007). The cigarette smoke component acrolein inhibits expression of the innate immune components IL-8 and human beta-defensin 2 by sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*, *21*(6), 658-663.
38. Grafström, R. C., Sundqvist, K., Dybukt, J. M., & Harris, C. C. (1987). Pathobiological effects of aldehydes in cultured human bronchial cells. *IARC scientific publications*, (84), 443-445.
39. Laan, M., Bozinovski, S., & Anderson, G. P. (2004). Cigarette smoke inhibits lipopolysaccharide-induced production of inflammatory cytokines by suppressing the activation of activator protein-1 in bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology*, *173*(6), 4164-4170.
40. Ouyang, Y., Virasch, N., Hao, P., Aubrey, M. T., Mukerjee, N., Bierer, B. E., & Freed, B. M. (2000). Suppression of human IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  production by cigarette smoke extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *106*(2), 280-287.
41. Frye, R. E., Schwartz, B. S., & Doty, R. L. (1990). Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama*, *263*(9), 1233-1236.
42. Yee, K. K., Pribitkin, E. A., Cowart, B. J., Vainius, A. A., Klock, C. T., Rosen, D., ... & Rawson, N. E. (2009). Smoking-associated squamous metaplasia in olfactory mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Toxicologic pathology*, *37*(5), 594-598.
43. Phillips, K. M., Hoehle, L., Bergmark, R. W., Caradonna, D. S., Gray, S. T., & Sedaghat, A. R. (2017). Reversal of smoking effects on chronic rhinosinusitis after smoking cessation. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *157*(4), 737-742.
44. Briggs, R. D., Wright, S. T., Cordes, S., & Calhoun, K. H. (2004). Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, *114*(1), 126-128.
45. Kim, H. Y., Dhong, H. J., Chung, S. K., Chung, Y. J., & Min, J. Y. (2005). Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *69*(11), 1535-1539.
46. Sobol, S. E., Wright, E. D., & Frenkiel, S. (1998). One-year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, *27*(5), 252.

47. Smith, T. L., Mendolia-Loffredo, S., Loehrl, T. A., Sparapani, R., Laud, P. W., & Nattinger, A. B. (2005). Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, *115*(12), 2199-2205.

