

epitélio respiratório e sua participação na Rinossinusite Crônica

*Edwin Tamashiro*¹, *Noam A. Cohen*², *James N. Palmer*³, *Wilma Terezinha Anselmo Lima*⁴

the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis

Palavras-chave: mucosa respiratória, sinusite, tabaco.
Keywords: respiratory mucosa, sinusitis, tobacco.

Resumo / Summary

O crescente consumo de cigarro tem despertado preocupações com o desenvolvimento e agravamento de doenças, em especial às relacionadas ao trato respiratório. **Objetivo:** Neste artigo revisamos as evidências que apontam os efeitos da fumaça de cigarro sobre o epitélio respiratório bem como o seu papel na fisiopatogenia na rinossinusite crônica. **Conclusão:** Embora existam dados que fortaleçam um vínculo entre o hábito de fumar e a RSC, em seu conjunto, os estudos demonstram que deve haver grande dependência da suscetibilidade individual na resposta à fumaça de cigarro para o desenvolvimento ou manutenção da RSC. Uma adequada orientação a esses pacientes para interrupção do consumo de cigarro, assim como o reforço de campanhas de combate ao tabagismo, são de extrema importância para o controle dessa doença de grande impacto sócio-econômico.

The increasing consumption of cigarettes has aroused concerns about the development and worsening of diseases, particularly those related to the respiratory tract. **Aim:** In this paper we review the evidence suggesting the effects of cigarette smoking on the respiratory epithelium and its role in the pathogenesis in chronic rhinosinusitis. **Conclusions:** Although there is evidence supporting a link between smoking and CRS, studies suggest that there might be individual susceptibility to cigarette smoking causing the development and/or maintenance of CRS. Proper patient educations to quit smoking as well as reinforcement of anti-smoking campaigns are extremely important to control this disease of major socio-economic impact.

¹ Doutorado, Médico Assistente.

² PhD, Professor.

³ PhD, Professor.

⁴ Professora Associada, Docente.

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HCFMRP-USP - Avenida Bandeirantes 3900 14049-900 Ribeirão Preto SP. Tel.: (0xx16) 3602-2862 - Fax: 16-602-2860 - E-mail: wtalima@fmrp.usp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 22 de julho de 2009. cod. 6520

Artigo aceito em 9 de setembro de 2009.

INTRODUÇÃO

O consumo do cigarro está associado à principal causa atualmente prevenível de mortalidade, com importância crescente principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Em sua última publicação sobre tabagismo, a Organização Mundial da Saúde apontou que, entre as oito principais causas de morte que ocorrem no mundo, seis delas estão relacionadas ao consumo e à exposição ao tabaco, entre elas as doenças inflamatórias e as doenças infecciosas do trato respiratório.¹ Segundo dados do Ministério da Saúde (2006), 16,2% da população adulta brasileira consome cigarro diariamente.² Apesar da ampla divulgação nos veículos de comunicação sobre os efeitos maléficos do tabagismo, pouco se sabe a respeito da associação entre exposição ao cigarro e desenvolvimento de doenças correlatas como a rinossinusite crônica (RSC). Um melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na RSC poderia direcionar tratamentos mais adequados a esses pacientes.^{3,4}

OBJETIVOS

Neste artigo revisamos as evidências que apontam o envolvimento dos efeitos da fumaça de cigarro sobre o epitélio respiratório bem como o seu papel na fisiopatogenia da rinossinusite crônica.

MÉTODO

Revisão tradicional assistemática de artigos indexados na base de dados LILACS e MEDLINE de 1960 a 2009.

REVISÃO DE LITERATURA

1) Efeitos do cigarro sobre o epitélio respiratório

O epitélio que reveste o trato respiratório superior atua como a primeira linha de defesa contra agentes agressores (poluentes, alérgenos, microorganismos), podendo gerar sintomas e doenças das vias aéreas superiores quando expostos a eles.⁵

A fumaça de cigarro inalada tanto passivamente como ativamente tem sido associada a incômodo e irritação crônica dos olhos, do nariz e da orofaringe.⁶ Desde 1964, quando foi publicado um relatório sobre o tabagismo pelo Departamento de Saúde dos Estados Unidos, já havia evidências apontando que a exposição à fumaça de cigarro poderia atuar como um fator de “agravamento e prolongamento” das rinossinusites.⁷

A combustão do cigarro produz uma fumaça com mais de 4000 componentes nocivos, incluindo substâncias gasosas e substâncias particuladas. Entre elas estão a acroleína, formaldeído, monóxido de carbono, nicotina, cotinina, acetaldeído, fenol e o cianeto de potássio⁸, sendo que muitos desses componentes são comprovadamente tóxicos para o epitélio respiratório.⁹

Uma das explicações plausíveis da participação da fumaça de cigarro na fisiopatogenia da RSC advém de alterações no transporte mucociliar. A inalação oral¹⁰ assim como a inalação nasal¹¹ da fumaça de cigarro promove uma profunda diminuição in vivo no transporte mucociliar. Agius et al.¹² demonstraram que a cotinina, um metabólito tóxico da nicotina é capaz de reduzir de maneira significativa o batimento ciliar de células epiteliais in vitro. Cohen et al., em 2009, também verificaram que a exposição de culturas de células epiteliais à fase particulada da fumaça de cigarro diminui a resposta de aumento de batimento ciliar frente a uma estimulação.¹³ Além de evidências in vitro, a exposição à fumaça de cigarro também prejudica o transporte mucociliar em humanos, tanto em exposições agudas¹⁴ como em exposições crônicas.^{15,16}

A fumaça de cigarro também está associada a profundas alterações nos mecanismos de produção de muco. A exposição crônica a essa fumaça provoca alterações metaplásicas da mucosa respiratória com aumento no número e tamanho de células calciformes e consequente aumento de secreção nas vias aéreas.^{17,18} Cohen et al.¹³ e Kreindler et al.¹⁹ também demonstraram in vitro que a exposição à fumaça de cigarro inibe o transporte de cloreto em células epiteliais, promovendo alterações fisiológicas semelhantes àquelas encontradas em pacientes com fibrose cística.

Além de alterações funcionais, a fumaça de cigarro promove alterações estruturais importantes sobre o epitélio respiratório. Diferentes estudos têm demonstrado que a fumaça de cigarro provoca redução da viabilidade celular e indução de apoptose em células ciliadas respiratórias²⁰, efeitos opostos mitogênicos ou pró-apoptóticos dependendo da concentração da fumaça de cigarro²¹ ou ainda prejuízo na regeneração epitelial frente a injúrias.²² Estudos em animais têm demonstrado que exposições crônicas e intermitentes à fumaça de cigarro promovem alterações morfológicas no epitélio de todo o trato respiratório, desde hiperplasia nas concentrações menores até perda de cílios e metaplasia com queratinização nas concentrações maiores, além de espessamento e inflamação submucosa com infiltrado neutrofílico e de células inflamatórias mononucleares.²³ Ainda, Hamm et al.²⁴ demonstraram que a reação inflamatória da mucosa respiratória induzida pelo cigarro persiste mesmo após um período de sete meses de recuperação. Estudos realizados em fumantes têm confirmado esses achados em animais, demonstrando alterações no epitélio respiratório como aumento de epitélio desnudo,²⁵ maior prevalência de hiperplasia e atipias celulares²⁶ e anormalidades ultraestruturais dos cílios²⁷.

Além das alterações promovidas sobre tecidos diferenciados, Tamashiro et al.²⁸ demonstraram que a fumaça de cigarro interfere negativamente no processo de ciliogênese de maneira dose-dependente em epitélio respiratório em fase de maturação e diferenciação. Utilizando culturas de epitélio respiratório obtidas de septo nasal de camundongos, demonstraram que a exposição do

epitélio respiratório tanto à fase particulada como à fase gasosa da fumaça de cigarro provoca redução significativa na porcentagem de desenvolvimento de cílios (Figura 1), assim como redução em seu tamanho (Figura 2). Esses autores sugerem, portanto, que deva existir mais de uma substância tóxica na fumaça de cigarro, particulada e gasosa, envolvida no bloqueio da ciliogênese.

2) Evidências entre o Tabagismo e Rinossinusite Crônica

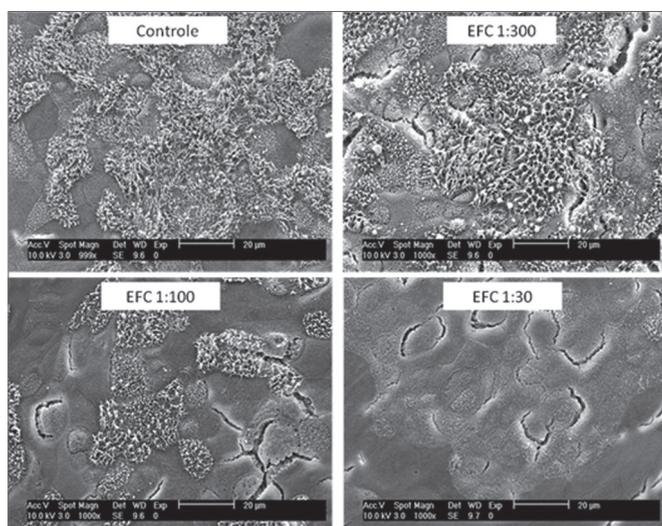


Figura 1. Fotografias de microscopia eletrônica de varredura demonstrando efeito dose-dependente da fumaça de cigarro sobre a porcentagem de área ciliada após exposição a diluições decrescentes de Extrato de Fumaça de Cigarro (EFC).

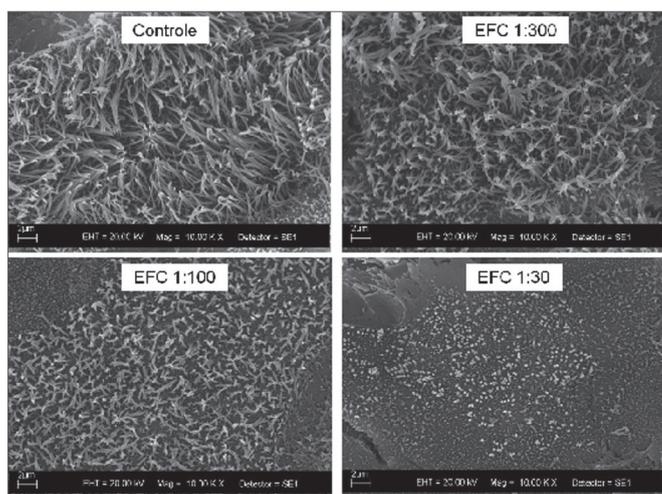


Figura 2. Fotografias de microscopia eletrônica de varredura demonstrando efeito dose-dependente da fumaça de cigarro sobre o tamanho dos cílios após exposição a diluições decrescentes de Extrato de Fumaça de Cigarro (EFC).

Considerando que um dos eventos terminais da RSC é a estase de secreções nasossinusais secundária à diminuição do transporte mucociliar, as alterações exercidas sobre o epitélio respiratório justificariam uma relação causal da RSC com o tabagismo. Entretanto, apesar das ligações fisiopatológicas plausíveis, existem poucas evidências clínicas que comprovem a relação entre o hábito de fumar e o desenvolvimento de RSC.

Lieu e Feinstein²⁹, ao realizarem um levantamento por questionário na população americana, observaram que indivíduos tabagistas apresentam maior prevalência de rinossinusite crônica ou recorrente em relação aos ex-fumantes ou pessoas que nunca fumaram. Quando comparado o risco relativo entre os grupos, este estudo demonstrou risco 14% maior de fumantes apresentarem rinossinusite crônica ou recorrente, em especial aqueles que consumiam mais do que 10 cigarros por dia. Sob o ponto de vista numérico necessário para causar um efeito, seriam necessários que 62 pessoas fossem tabagistas ativas para aumentar em um caso extra de rinossinusite crônica. De modo semelhante, Chen et al.³⁰ realizaram um estudo transversal entre os anos de 1996 e 1997 avaliando 73364 indivíduos na população canadense. Nesse estudo observaram que o tabagismo estava associado à maior prevalência de rinossinusite crônica, tanto no sexo masculino como no sexo feminino. Apesar de confiabilidade discutível em ambos os estudos por se tratarem de avaliação diagnóstica por meio de um questionário, estas foram as únicas avaliações populacionais até o presente momento que identificaram fatores de risco para o desenvolvimento de rinossinusite crônica.

Outros autores também têm investigado a influência da exposição à fumaça de cigarro nos resultados pós-operatório de cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Em um estudo com seguimento a longo prazo, Kennedy³¹ demonstrou que o tabagismo era um dos fatores mais importantes que levava à necessidade de segunda intervenção para tratamento de recidiva. Outros estudos em adultos também demonstraram que o tabagismo interfere negativamente na evolução pós-operatória de cirurgia endoscópica nasossinusal quando avaliados sob o ponto de vista de sintomas, escores de qualidade de vida, análise endoscópica e achados tomográficos.^{32,33,34}

Na população pediátrica, Kim et al.³⁵, ao avaliarem retrospectivamente 97 pacientes submetidos à cirurgia dos seios paranasais, demonstraram que as crianças expostas à fumaça de cigarro tiveram pior evolução pós-operatória baseada em análise endoscópica. Apesar dos autores incluírem crianças com asma brônquica (4,1%) neste estudo, sob análise multivariada concluem que a presença de asma não influencia no sucesso pós-operatório de cirurgia endoscópica dos seios paranasais ($p=0,381$).

Da mesma forma, Ramadan e Hinerman (2002)³⁶ também demonstraram que crianças expostas passivamente

te ao cigarro apresentaram menor taxa de melhora (70%) quando comparadas às crianças não-expostas (90%) um ano após cirurgia endoscópica para RSC. Neste estudo, Ramadan & Hinerman excluem do estudo crianças com fibrose cística ou imunodeficiências e as submetidas a cirurgias endoscópicas prévias.

Outra possibilidade fisiopatológica da relação tabagismo e RSC seria o favorecimento de infecções bacterianas sobre o epitélio respiratório. Ertel et al.³⁷ demonstraram que o trato respiratório de tabagistas são colonizados preferencialmente por bacilos Gram negativos. Nesse mesmo estudo os autores demonstraram que essa maior colonização se deve à maior resistência das bactérias Gram negativas à fumaça de cigarro em relação aos Gram positivos.³⁷ A exposição crônica à fumaça de cigarro também é capaz de aumentar a capacidade de adesão de bactérias a células epiteliais, possivelmente por alterar características da superfície mucosa potencializando a ligação de bactérias patogênicas.^{38,39} Essa maior interação bactéria-epitélio promove um aumento da reação inflamatória nas vias aéreas por mecanismos independentes de toxinas.⁴⁰ Ainda, Tamashiro et al., em 2009, demonstraram que a exposição a altas concentrações de extrato de fumaça de cigarro estimula a formação in vitro de biofilmes bacterianos de bactérias patogênicas obtidas de pacientes com RSC.⁴¹

COMENTÁRIOS FINAIS

Embora existam dados que fortaleçam um vínculo entre o hábito de fumar e a RSC, esses estudos apontam que deve haver grande dependência da susceptibilidade individual na resposta à fumaça de cigarro para o desenvolvimento ou manutenção da RSC. De qualquer modo, considerando que o objetivo primordial de qualquer intervenção terapêutica para pacientes com RSC é o de restabelecer a função normal da mucosa nasossinusal e as evidências de que o cigarro interfere negativamente sobre o transporte mucociliar, seja ela diminuindo o batimento ciliar, o processo de ciliogênese ou de regeneração epitelial, uma adequada orientação a esses pacientes para interrupção do consumo de cigarro assim como o reforço de campanhas de combate ao tabagismo são de extrema importância para o controle dessa doença de grande impacto sócio-econômico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organização Mundial da Saúde, 2008 <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/> acessado em 11 de julho de 2009.
2. VIGITEL Brasil 2006: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/relatorio_vigitel_2006_marco_2007.pdf. Acessado em 11 de julho de 2009.
3. Small B. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Sinusitis: more than just an infection. *Asthma Allergy Advoc.* 2003;5:28.
4. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, Josephs S, Pung YH. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: Contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:408-14.
5. Calderón-Garcidueñas L, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Alcaraz A, Gambling TM, García R, Osnaya N et al. Ultrastructural nasal pathology in children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;24:132-8.
6. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General, 1986. Rockville, Maryland: Public Health Service, Centers for Disease Control. 1986 (DHHS Publication No. 87-8398)
7. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Ed. US Department of Health, E.A.W., US Public Health Service. Washington DC, 1964.
8. EPA. EPA Report/600/6-90/006F: respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC, 1992.
9. Dalhamm T. In vivo and in vitro ciliotoxic effects of tobacco smoke. *Arch Environ Health.* 1970;21:633-4.
10. Ogino S, Nose M, Irifune M, Kikumori H, Igarashi T. Nasal mucociliary in patients with upper and lower respiratory diseases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1993;55:352-5.
11. Chetan S. Nasal mucociliary clearance in snuff users. *J Laryngol Otol.* 1993;107:24-6.
12. Agius AM, Wake M, Pahor AL, Smallman LA. Smoking and middle ear ciliary beat frequency in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* (Stockh) 1995;115:44-9.
13. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher EJ et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2009; [Epub ahead of print].
14. Bascom R, Kesavanathan J, Fitzgerald TK, Cheng KH, Swift DL. Sidestream tobacco smoke exposure acutely alters human nasal mucociliary clearance. *Environ Health Perspect.* 1995;103:1026-30.
15. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, MacWilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax.* 1986;41:519-23.
16. Karaman M, Tek A. Deleterious effect of smoking and nasal septal deviation on mucociliary clearance and improvement after septoplasty. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(1):2-7.
17. Mullen JBM, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax.* 1987; 42:843-8.
18. Wright JL, Lawson LM, Kennedy S, Wiggs B, Hogg JC. The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:989-94.
19. Kreindler JL, Jackson AD, Kemp PA, Bridges RJ, Danahay H. Inhibition of chloride secretion in human bronchial epithelial cells by cigarette smoke extract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:894-902.
20. Lan MY, Ho CY, Lee TC, Yang AH. Cigarette smoke extract induces cytotoxicity on human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol.* 2007; 21:218-23.
21. Luppi F, Arbiou J, Van Wetering S, Rahman I, De Boer WI, Rabe KF et al. Effects of cigarette smoke condensate on proliferation and wound closure of bronchial epithelial cells in vitro: role of glutathione. *Resp Res.* 2005;6:140.
22. Van Winkle LS, Evans MJ, Brown CD, Willits NH, Pinkerton KE, Plopper CG. Prior exposure to aged and diluted sidestream cigarette smoke impairs bronchiolar injury and repair. *Toxicol Sci.* 2001;60(1):152-64.
23. Gaworski CL, Dozier MM, Eldridge SR, Morrissey R, Rajendran N, Gerhart JM. Cigarette smoke vapor-phase effects in the rat upper respiratory tract. *Inhalation Toxicol.* 1998;10:857-73.
24. Hamm JT, Yee S, Rajendran N, Morrissey RL, Richter SJ, Misra M. Histological alterations in male A/J mice following nose-only exposure to tobacco smoke. *Inhalation Toxicol.* 2007;19:405-18.
25. Wanner A, Salathe M, O'Riordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1868-902.

-
26. Auerback O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med.* 1961;265(6):253-67.
 27. Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin JF, De Cremoux H, Bignon J. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:630-4.
 28. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kriendler J, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs epithelial respiratory ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy.* 23(2):117-22.
 29. Lieu JE, Feinstein AR. Confirmations and surprises in the association of tobacco use with sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(8):940-6.
 30. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003; 113:1199-205.
 31. Kennedey DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope.* 1992;102:1-18.
 32. Briggs RD, Wright ST, Cordes S, Calhoun KH. Smoking in chronic rhinosinusitis: a predictor of poor long-term outcome after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004;114(1):126-8.
 33. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2005;115:1199-2205.
 34. Sobol SE, Wright ED, Frenkiel S. One-year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *J Otolaryngol.* 1998;27(5):252-7.
 35. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Min JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1535-9.
 36. Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otol Head Neck Surg.* 2002;127:546-8.
 37. Ertel A, Eng R, Smith SM. The differential effect of cigarette smoke on the growth of bacteria found in humans. *Chest.* 1991;100:628-30.
 38. Ozlu T, Celik I, Oztuna F, Bülbül Y, Ozsü S. Streptococcus pneumoniae adherence in rats under different degrees and durations of cigarette smoke. *Respiration.* 2008;75:339-44.
 39. El-Ahmer OR, Essery SD, Saadi AT, Raza MW, Ogilvie MM, Weir DM, Blackwell CC. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells. *FESS Immunol Med Microbiol.* 1999; 23:27-36.
 40. Drannik AG, Pouladi MA, Robbins CS, Goncharova SI, Kianpour S, Stämpfli MR. Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1164-71.
 41. Tamashiro E. Efeitos da exposição à fumaça de cigarro sobre a ciliogênese e formação de biofilmes bacterianos no epitélio respiratório [Tese de Doutorado] - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2009.