



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Portugal

Fonseca, Ana L; Arrobas, Ana M

Doenças inflamatórias alérgicas das vias aéreas superiores e suas implicações na asma brônquica - A
propósito de um caso clínico

Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XII, núm. 5, septiembre-octubre, 2006, pp. 563-579
Sociedade Portuguesa de Pneumología
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718456006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



CMYK



Artigo de Revisão *Revision Article*

Ana L Fonseca¹
Ana M Arrobas²

Doenças inflamatórias alérgicas das vias aéreas superiores e suas implicações na asma brônquica – A propósito de um caso clínico

Allergic inflammatory diseases of the upper airways and their impact on asthma – Following on from a case report

Recebido para publicação/received for publication: 06.02.02
Aceite para publicação/accepted for publication: 06.05.18

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente referenciada à consulta de alergologia respiratória por “asma de difícil controlo”. A investigação clínica conduziu à identificação de patologia inflamatória crónica das vias aéreas superiores de carácter grave, como factor de agravamento da asma brônquica. Após terapêutica, que no referido caso implicou abordagem cirúrgica dos seios perinasais, houve melhoria franca do controlo da asma. A propósito do caso, é efectuada uma revisão das principais patologias inflamatórias alérgicas das vias aéreas superiores (rinite, sinusite e polipose nasal) e abordadas as suas principais implicações no controlo da asma brônquica.

Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 563-580

Palavras-chave: Asma brônquica, rinite alérgica, sinusite crónica, polipose nasal.

Abstract

The authors present a case report of a patient referred to physician for “difficult-to-treat asthma”. Clinical evaluation concluded that severe chronic inflammatory upper airway disease was an asthma worsening factor. Patient demonstrated improvement in asthma control, after surgery.

In the context of the clinical study, the authors present a review of the most common allergic inflammatory diseases of the upper airways (allergic rhinitis, chronic sinusitis and nasal polyposis) and reflect on their impact on asthma.

Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 563-580

Key-words: Asthma, allergic rhinitis, chronic sinusitis, nasal polyposis.

¹ Interna do Complementar de Pneumologia

² Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia

Serviço de Pneumologia. Director: Dr. Jorge Pires
Hospital Geral do Centro Hospitalar de Coimbra
Quinta dos Vales
Coimbra



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

**30% da população
em geral sofre de
doenças alérgicas**

Introdução

As doenças inflamatórias alérgicas das vias aéreas, como a asma, a rinite, a sinusite e a polipose nasal, representam processos inflamatórios crónicos caracterizados por um curso de exacerbações e remissões¹. Estas entidades partilham mecanismos fisiopatológicos e coexistem frequentemente nos mesmos doentes, suportando o conceito de “doença da via aérea comum”.

Durante a década de 90, notou-se um aumento da prevalência das doenças atópicas. Presentemente, 30% da população em geral sofre de doenças alérgicas¹.

Estudos epidemiológicos demonstraram que os doentes asmáticos com patologia das vias aéreas superiores concomitante têm formas mais graves da doença. O tratamento adequado da patologia das vias aéreas superiores melhora o controlo da asma, o que se traduz em melhor prognóstico e benefícios na qualidade de vida do doente.

A abordagem das patologias inflamatórias das vias aéreas é, por isso, contemplada pelo programa de Iniciativa Global para a Asma (GINA) e deve ser sempre investigada em doentes asmáticos².

Caso clínico

Doente do sexo feminino, 26 anos, raça branca, professora, residente em Pombal.

Enviada à consulta de alergologia respiratória pelo médico de família por “asma de difícil controlo”.

Tratava-se de uma doente com passado de rino-asma atópica, diagnosticada na infância. Esteve assintomática entre os 6 e os 20 anos, altura em que reiniciou “crises”. Aos 22 anos, os sintomas assumiram carácter grave e persistente. Realizou imunoterapia específica para ácaros do pó doméstico aos 24 anos e poli-

pectomia nasal aos 26. Mantinha, no entanto, queixas diárias de rinorreia anterior mucosa, obstrução nasal bilateral, tosse produtiva com expectoração mucosa e episódios diários de dispneia e pieira de predomínio nocturno. Sem hábitos tabágicos. Cumpria medidas de evicção alergénica.

Estava medicada com: Associação de fluticasona e salmeterol, pó para inalação, 500 mg/dose + 50 µg/dose, inalado, 2 vezes/dia; salbutamol, suspensão para inalação, 100 µg/dose, inalado, em crise; montelucaste, comprimidos, 10 mg, oral, 1 vez/dia; fluticasona, suspensão para pulverização nasal, 50 µg/dose, 2 aplicações em cada narina, 2 vezes/dias; azelastina, solução para pulverização nasal, 1 mg/ml, 2 aplicações em cada narina, 2 vezes/dia; e levocetirizina, comprimidos, 5 mg, oral, 1 vez/dia.

Apresentava bom estado geral, ausência de sinais de dificuldade respiratória, voz nasalada, alargamento da crista nasal, polipos nasais bilaterais com exteriorização pelo orifício nasal anterior (Fig. 1), orofaringe normal, membrana do tímpano baça bilateralmente, auscultação cardíaca e pulmonar normal e sem outras alterações ao exame físico dignas de registo. Peak-flow de 310 L/min, 65 % do valor previsto.

Apresentava hemograma normal, IgE total de 83,5 KUI/l (normal < 120 KUI/l) e RAST positivo para ácaros do pó doméstico (*D. pteronyssinus*, classe 3). A telerradiografia do tórax de frente (Fig. 2) revelava escoliose dorsal de concavidade direita e sinais de hiperinsuflação bilateral. O estudo funcional respiratório apresentava uma alteração ventilatória com padrão obstrutivo de carácter grave, não completamente reversível após broncodilatador, com insuflação pulmonar e difusão alvéolo-arterial comprometida



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas



Fig. 1 – Pólipos nasais com exteriorização pelo orifício nasal anterior.



Fig. 2 – Telerradiografia do tórax: Escoliose dorsal de concavidade direita; hiperinsuflação bilateral; rarefacção parenquimatosa periférica.

(Quadro I). A gasimetria em ar ambiente e em repouso apresentava insuficiência respiratória parcial com alcalose respiratória (Quadro II). Na tomografia axial computorizada

Quadro I – Estudo funcional respiratório (pré-operatório).

Estudo funcional respiratório	Pré-operatório
FVC (L)	95
FEV ₁ (L)	42*
FEV ₁ /FVC (%)	39
FEF25-75% L/seg	10
TLC (L)	106
RV (L)	128
FRC He (L)	119
DLCO (mmol/Kpa.min)	67
DLCO/VA (mmol/Kpa.min/L)	82

* (46 pós-BD).

Quadro II – Gasimetria arterial (pré-operatório).

Gasimetria arterial	Pré-operatório
pH	7,47
PaO ₂ (mmHg)	71,8
PaCO ₂ (mmHg)	35,5
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,7
SAT (%)	95,5

dos seios perinasais (Figs. 3 a 5), visualizava-se um processo de pan-sinusite e preenchimento das fossas nasais por formações de contornos lobulados que condicionavam desvio do septo nasal e que faziam procedência no cavum (prováveis pólipos nasais). Os seios frontais apresentavam preenchimento de provável natureza inflamatória, associando-se no seio frontal direito uma lesão ligeiramente hiperdensa (provável pólipos), condicionando expansão do seio e erosão da sua parede posterior, estabelecendo comunicação com o endocrâneo e admitindo-se ligeira moldagem do parênquima cerebral adjacente. A ressonância magnética dos seios da face (Fig. 6), realizada para esclarecimento da referida lesão frontal, mostrou que esta apresentava extensão intra-craniana, com aparente solução de continuidade a nível da delimitante óssea, observando-se também uma expansão superior da célula



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas



Fig. 3 – Tomografia axial computorizada dos seios perinasais: Processo de pan-sinusite e preenchimento das fossas nasais.



Fig. 4 – Tomografia axial computorizada dos seios perinasais: Preenchimento das fossas nasais por formações de contornos lobulados com desvio do septo nasal e procedência no cavum.

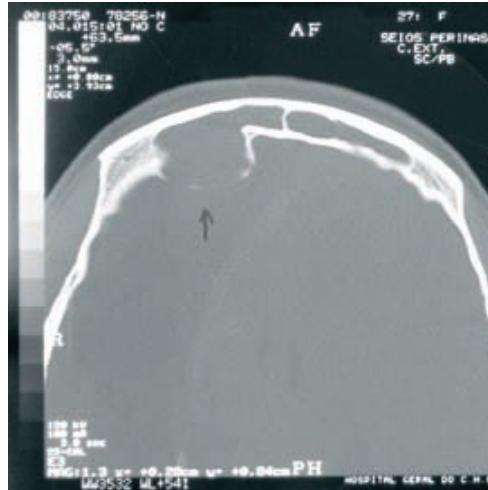


Fig. 5 – Tomografia axial computorizada dos seios perinasais: No seio frontal direito, uma lesão ligeiramente hiperdensa condicionando expansão do seio e erosão da sua parede posterior, estabelecendo comunicação com o endocrânio.

etmoidal direita, também com solução de continuidade óssea. Estas alterações pareciam corresponder a mucocelos frontais e etmoidais direitos, que condicionavam moladagem do parênquima frontal e do lobo ol-

factivo adjacentes, embora não se observassem sinais sugestivos de edema cerebral ou realce leptomenígeo ou dural sugestivos de extensão meningo-encefálica do processo inflamatório.



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas



Fig. 6 – Ressonância magnética dos seios perinasais: Lesão frontal com extensão intra-crâniana e aparente solução de continuidade a nível da delimitante óssea.



Fig. 7 – Tomografia axial computorizada dos seios perinasais no período do pós-operatório: Completa repermeabilização das fossas nasais e arejamento dos seios perinasais.

A doente foi submetida a intervenção cirúrgica com abordagem paranasal, tendo sido realizadas polipectomia naso-etmoidal, turbinectomia bilateral, excisão do mucocelo frontal e osteoplastia do cordão anterior. A tomografia axial computorizada do pós-operatório confirma uma completa repermeabilização das fossas nasais e arejamento dos seios perinasais. É possível observar-se uma solução de continuidade na parede anterior do seio frontal e do recesso nasofrontal, ainda com o dreno do seio frontal, que se estende desde este seio até ao vestíbulo nasal (Figs. 7 e 8). A análise anatomo-patológica da lesão frontal identificou muco e produto sero-hemático, células inflamatórias mononucleadas e eosinófilos e ausência de mucosa preservada na amostra.

Após cirurgia, a doente notou melhoria da obstrução nasal e rinorreia, desaparecimento da tosse e redução do número de episódios de dispneia e pieira. As provas funcionais res-



Fig. 8 – Tomografia axial computorizada dos seios perinasais no período do pós-operatório: Solução de continuidade na parede anterior do seio frontal e do recesso nasofrontal, ainda com o dreno do seio frontal, que se estende desde este seio até ao vestíbulo nasal.

piratórias revelaram melhoria do padrão obstrutivo, dos volumes pulmonares e normalização da difusão alvéolo-arterial e da gasometria arterial (Quadros III e IV).



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Quadro III – Estudo funcional respiratório (pré e pós-operatório).

Estudo funcional respiratório	Pré-operatório	Pós-operatório
FVC (L)	95	119
FEV ₁ (L)	42*	77**
FEV ₁ /FVC (%)	39	56
FEF25-75% (L/seg)	10	30
TLC (L)	106	116
RV (L)	128	102
FRC He (L)	119	113
DLCO (mmol/Kpa.min)	67	96
DLCO/VA (mmol/Kpa.min/L)	82	90

* (46 pós-BD)

** (82 pós-BD)

Quadro IV – Gasimetria arterial (pré e pós-operatório).

Gasimetria arterial	Pré-operatório	Pós-operatório
pH	7,47	7,38
PaO ₂ (mmHg)	71,8	84,8
PaCO ₂ (mmHg)	35,5	39,1
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,7	23,0
SAT (%)	95,5	96,3

Trata-se de um caso de asma brônquica persistente grave, associado a rinite, também persistente e grave, pan-sinusite, polipose naso-sinusal recidivante e lesão expansiva do seio frontal. A gravidade da asma, a refratariedade à terapêutica médica, o carácter recidivante e as relações anatómicas dos processos expansivos dos seios da face obrigaram a uma abordagem cirúrgica radical.

A resolução da patologia naso-sinusal melhorou as manifestações clínicas da asma e a qualidade de vida da doente.

A rinite é uma doença comum, que afecta entre 10-25% da população mundial

Epidemiologia

A rinite é uma doença comum, que afecta entre 10-25% da população mundial³. Estudos epidemiológicos mostraram que rinite e asma concorrem frequentemente nos mesmos doentes⁴, embora a rinite preceda na maioria das vezes o aparecimento da asma² e possa ser considerada um factor de risco independente da atopia⁵. A prevalência de asma nos doentes com rinite encontra-se entre 10% a 15% em doentes com rinite sazonal e entre 35% a 40% em doentes com rinite persistente severa⁴. De igual modo, a maioria dos doentes asmáticos tem rinite, o que representa mais de 75% dos doentes com asma extrínseca e mais de 80% dos doentes com asma intrínseca⁴.

Rinite alérgica

Definição

A rinite alérgica é uma doença inflamatória crónica da via aérea superior e pode ser definida como uma hipersensibilidade da mucosa nasal a vários alérgenos, mediada por IgE¹.

Classificação

Segundo o projecto ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), a classificação da



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

rinite assenta em classes de severidade com base em sintomas e parâmetros de qualidade de vida. Divide-se em “intermitente” ou “persistente”, em função da duração dos sintomas. Dependendo dos sintomas e da qualidade de vida, pode ser “ligeira” ou “moderada a grave” (Quadro V)³.

A severidade da rinite está directamente relacionada com a gravidade da asma⁴.

Alérgenos e factores fesencadeantes

Os aeroalérgenos são os agentes mais frequentemente implicados na rinite alérgica. A rinite ocupacional é uma entidade pouco documentada, embora os sintomas nasais e brônquicos coexistam frequentemente nos doentes. Nestes casos, a rinite precede, quase sempre, a asma. Dentro da rinite ocupacional, a alergia ao latex é cada vez mais frequente, sobretudo entre profissionais de saúde. A intolerância à aspirina e a outros anti-inflamatórios não esteróides são uma causa comum de rinite. Os poluentes domésticos e do meio exterior são agentes exacerbadores da rinite³.

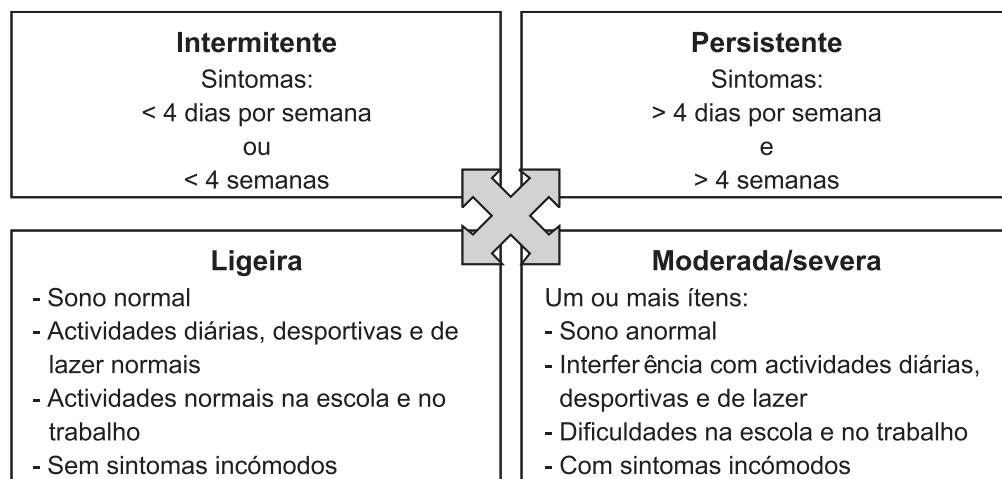
Fisiopatologia

O nariz representa a primeira barreira física e imunológica em relação aos agentes externos inalados. Tal como a mucosa das vias aéreas inferiores, a mucosa nasal é composta por epitélio colunar pseudo-estratificado e a submucosa contém glândulas mucosas, vasos sanguíneos, nervos, tecido conjuntivo e células inflamatórias. Ao contrário das vias aéreas inferiores, a mucosa nasal apresenta uma extensa vascularização subepitelial (rede capilar, sistema arterial e seios venosos) e não possui músculo liso na sua espessura⁴.

A inflamação é um componente crítico no desencadear da resposta alérgica a nível das vias aéreas. Os eventos fisiopatológicos da resposta inflamatória na via aérea “alérgica” ocorrem em duas fases: imediata, minutos após a exposição ao alérgeno; e tardia, 4 a 12 horas após exposição. Os mastócitos são as células *pivot* na resposta imediata e são as células inflamatórias predominantes na mucosa e lámina própria da mucosa nasal alérgica. Após a interacção

A severidade da rinite está directamente relacionada com a gravidade da asma

Quadro V – Classificação da rinite alérgica. Adaptado do programa ARIA.





CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

entre o alérgeno, o mastócito adquire um estado de “hiperactividade”, o que se traduz numa maior capacidade de ligação de IgE e libertação aumentada de mediadores inflamatórios, como histamina, triptase, leucotrienos (B_4 , C_4 , D_4 e E_4) e prostaglandinas (D_2). A fase tardia envolve o recrutamento e a activação de células inflamatórias do tipo linfócitos T CD4 +, basófilos, neutrófilos, macrófagos e eosinófilos. Independentemente da função de cada um dos tipos celulares, crê-se que o “estado alérgico” resulte da presença de células T cronicamente activadas, residentes na mucosa das vias aéreas¹.

Apesar da semelhança no comportamento imunológico nas vias aéreas superior e inferior, as consequências da inflamação são diferentes, o que se traduz em sintomas típicos a cada um dos compartimentos. Na via aérea superior, a inflamação conduz a fenómenos obstrutivos secundários à congestão venosa nos seios cavernosos, ao contrário das vias aéreas inferiores, onde a obstrução se deve, sobretudo, à contracção do músculo liso.

A influência da inflamação nasal nas vias aéreas inferiores foi alvo de investigação por vários autores. Em alguns estudos⁶⁻⁹ ficou demonstrada a presença de hiperreactividade brônquica e alteração das provas da função pulmonar em doentes com rinite alérgica após provocação com alérgenos inalados. Outros¹⁰⁻¹² demonstraram a presença de marcadores de inflamação alérgica a nível das vias aéreas inferiores (através da análise de expectoração induzida, lavado bronco-alveolar e biópsia brônquicas) e a nível sistémico após provocação nasal com diversos alérgenos em doentes não asmáticos com rinite alérgica.

Outros autores^{13,14} debruçaram-se sobre a relação inversa e demonstraram a influência da inflamação brônquica na resposta das vias aéreas superiores: A provocação brônquica segmentar com alérgenos em doentes alérgicos não asmáticos induz sintomas nasais e brônquicos e aumenta os mediadores inflamatórios a nível das mucosas nasal e brônquica, bem como a nível sérico.

Estes estudos vieram demonstrar que a relação entre as vias aéreas superiores e inferiores é bidireccional e estão interligados por uma via sistémica¹⁵.

Diagnóstico

O diagnóstico de rinite alérgica é feito com base nos sintomas, na observação do nariz e nos testes cutâneos da alergia. Quando necessário, podem ser pedidos exames complementares laboratoriais.

Os sintomas primários são esternutos, prurido nasal, rinorreia aquosa e obstrução nasal. Uma vez que a mucosa nasal é contígua à mucosa dos seios perinasais, a congestão da mesma conduz à obstrução dos ostios e pode resultar num processo de sinusite e sintomas secundários, como anosmia, cefaleia, dor na face e corrimento nasal posterior mucopurulento¹⁶. A avaliação dos sintomas permite a classificação da gravidade e a avaliação posterior da resposta ao tratamento³.

A rinoscopia anterior com espéculo sob iluminação directa permite a observação da metade anterior do nariz, sendo frequente a observação de uma mucosa empalecida ou hiperémica, secreções seromucosas, hipertrofia dos cornetos inferiores e eventuais anomalias anatómicas associadas. O meato médio e a metade posterior do nariz podem ser examinados por endoscopia¹⁶.

A rinoscopia anterior com espéculo sob iluminação directa permite a observação da metade anterior do nariz



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata permitem documentar de forma rápida e económica a natureza alérgica IgE-mediada do fenómeno de rinite. Quando estes não são possíveis de realizar, o diagnóstico de atopia pode ser feito com base na contagem de eosinófilos no sangue periférico ou nos níveis séricos de imunoglobulinas¹⁶. Os níveis de IgE séricas totais têm pouco valor preditivo na avaliação da natureza atópica da rinite. Já a avaliação das IgE específicas para os alérgenos têm valor igual aos testes cutâneos³. Os testes de provação nasal com alérgenos adquirem interesse, sobretudo no campo da investigação e no diagnóstico de rinite ocupacional³.

Atendendo à interligação entre as duas patologias, o programa ARIA recomenda a avaliação de ambas as vias aéreas superiores e inferiores quando consideramos um diagnóstico de rinite ou asma³.

Tratamento

Os princípios básicos do tratamento da rinite incluem a educação do doente e evicção alergénica, tratamento farmacológico e imunoterapia específica. A cirurgia pode ter lugar em casos selecionados³.

Dentro dos alérgenos associados à rinite alérgica, os ácaros do pó doméstico parecem ser os mais frequentemente implicados. Ao contrário da asma, há poucos estudos sobre o impacto da evicção alergénica nos sintomas da rinite³. Apesar das controvérsias, as medidas de evicção alergénica fazem parte de ambos os programas GINA e ARIA, mas são necessários estudos que avaliem o seu efectivo valor no controlo de ambas as doenças.

O tratamento farmacológico assenta num modelo de “degraus”, com esquemas tera-

pêuticos adaptados ao grau de controlo da doença³ (Quadro VI). A gravidade da doença deve, por isso, ser correctamente estabelecida e revista ao longo do tempo.

A medicação tópica oferece vantagens teóricas, uma vez que possibilita a administração local de doses mais elevadas com reduzidos efeitos sistémicos. No entanto, a distribuição intra-nasal não é homogénea e não permite controlar sintomas oculares ou brônquicos, muitas vezes coexistentes nestes doentes³. Os fármacos disponíveis são os anti-histamínicos tópicos ou orais (antagonistas receptores H₁), os corticosteróides tópicos ou orais, as cromonas tópicas, os descongestionantes tópicos ou orais, os anticolinérgicos tópicos e os antagonistas dos receptores dos leucotrienos orais³.

Os anti-histamínicos são particularmente eficazes para alívio de sintomas como estertunos, prurido e rinorreia mucosa, mas menos eficazes para controlar a obstrução nasal¹⁶. Apesar da existência de apresentações tópicas (azelastina), as apresentações orais permitem controlar os sintomas oculares e da orofaringe, também comuns nestes doentes¹⁶, bem como outras manifestações da atopia. Os anti-histamínicos não sedativos podem ser utilizados em todos os níveis de gravidade da rinite alérgica sazonal ou perene. Além do efeito anti-histamínico, atribui-se aos mais recentes antagonistas dos receptores H1 um efeito anti-alérgico e anti-inflamatório demonstrado *in vitro* e com propriedades preventivas na redução do número e gravidade das agudizações. Os anti-histamínicos orais da primeira geração são seguros, apesar dos seus efeitos sedativos e anti-colinérgicos serem indesejáveis¹⁷. Os da segunda geração (não sedativos) são bem tolerados, mas arritmias fatais já foram descritas

Dentro dos alérgenos associados à rinite alérgica, os ácaros do pó doméstico parecem ser os mais frequentemente implicados



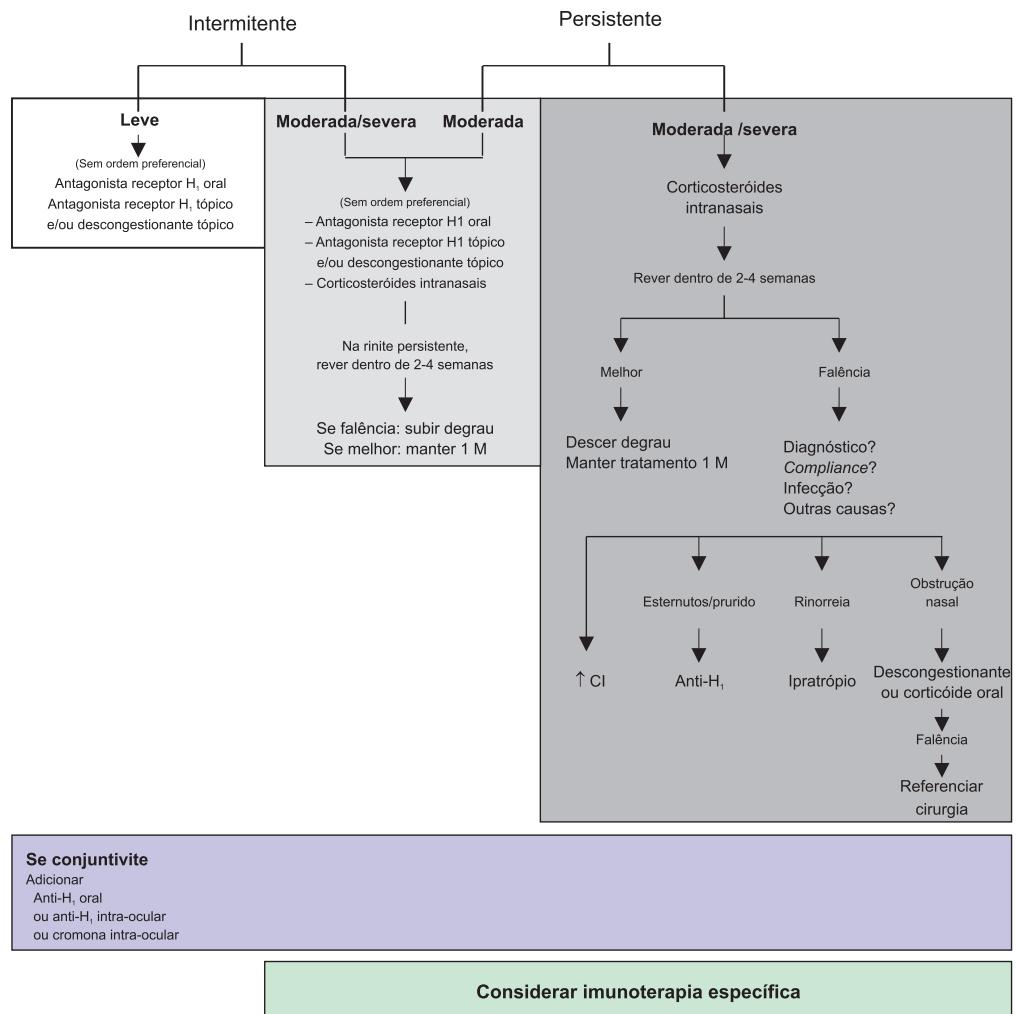
CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Quadro VI – Abordagem terapêutica da rinite alérgica. Adaptado do programa ARIA.



com a terfenadina e astemizol, pelo que estes fármacos estão contra-indicados em doentes com patologia cardíaca ou hepática ou medicados com inibidores do sistema do citocromo hepático *P-450*¹⁷.

Os corticosteróides inalados são altamente eficazes para o alívio de todos os sintomas, incluindo a obstrução nasal, e são considera-

dos o tratamento mais eficaz da rinite alérgica¹⁷. Os principais efeitos colaterais são a irritação da mucosa local e a hemorragia nasal¹⁷. O cromoglicato de sódio tópico tem indicação no tratamento da rinite alérgica na criança, mas não no adulto, onde a sua eficácia para controlo de sintomas nasais é inferior aos outros corticosteróides inalados¹⁶.



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Os descongestionantes tópicos (agonistas-alfa adrenérgicos) são altamente eficazes no alívio da obstrução nasal. Quando usados por períodos superiores a uma ou duas semanas podem desencadear rinite medicamentosa. A sua principal indicação é como “pré-tratamento”, na medida em que, ao desobstruir a via aérea, facilita a acção dos outros fármacos¹⁶.

Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos orais parecem trazer benefício sintomático na rinite alérgica. Têm indicação reconhecida nos doentes com rinite alérgica sazonal e asma, nos quais parecem controlar o processo inflamatório sistémico subjacente a ambas, com benefício no controlo das duas doenças¹⁸.

A corticoterapia oral, sob a forma de cursos curtos, pode ser necessária nas agudizações severas não controladas com as medidas anteriores¹⁶.

A imunoterapia específica tem indicação nos casos demonstrados de doença IgE-mediada, arrastada e refractária à terapêutica médica³, tendo particular eficácia nos casos de alergia aos pólenes¹⁶. Pode ter indicação em casos de ocorrência de efeitos colaterais graves da terapêutica farmacológica que impliquem a sua descontinuação, ou, mais raramente, em doentes com má adesão ao tratamento farmacológico a longo prazo. Para além de conferir melhoria sintomática nesse grupo seleccionado de doentes, parece conferir benefício até 3 anos após descontinuação do tratamento e previne o aparecimento de sensibilizações “de novo”¹⁶. Um dos mecanismos de acção consiste na modulação da interacção entre linfócitos T e eosinófilos, pelo que esta modalidade terapêutica tem a capacidade de modificar o curso natural da doença¹⁹.

Os doentes com queixas de bloqueio nasal permanente, apesar de uma terapêutica médica bem conduzida, podem ser referenciados para cirurgia³. Os procedimentos cirúrgicos têm como objectivo a correcção de anomalias estruturais associadas e implicam procedimentos sobre os cornetos inferiores. O Programa ARIA propõe uma estratégia de tratamento combinado para ambas as vias aéreas superiores e inferiores em termos de eficácia e segurança³.

O Programa GINA assume com nível de evidência B que o tratamento da rinite pode melhorar os sintomas da asma².

Sinusite crónica

Definição

O termo sinusite refere-se a um processo inflamatório de pelo menos um dos seios paranasais²⁰, caracterizado por espessamento da membrana basal, fibrose subepitelial, edema, hiperplasia das células caliciformes e inflamação persistente².

Em 1997, a Academia Americana de Otorrinolaringologia propôs a denominação de rino-sinusite em vez de sinusite, atendendo à contiguidade e à relação embriológica das mucosas nasais e sinusais. Além disso, a presença de sinusite isolada é extremamente rara e habitualmente precedida de rinite²¹.

Epidemiologia

A associação entre sinusite e rinite é praticamente constante, e ambas estão fortemente associadas à asma¹⁵. A prevalência da sinusite é superior à da asma nos países desenvolvidos, com cerca de 15% para 5% de asmáticos²². É estimado que 60% a 75% dos doentes com asma severa tenha concomitante sinusite e que 20% a 30% dos doentes com

*Os descongestionante
tópicos podem
desencadear rinite
medicamentosa*

*A imunoterapia
específica tem
indicação nos casos
demonstrados de
doença IgE-mediada,
arrastada e
refractária à
terapêutica médica*



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

sinusite tenha asma²³. Foi demonstrada a presença de rino-sinusite em 50% das crianças asmáticas, quando correctamente avaliadas por endoscopia²⁴. Quando associada à polipose nasal, asma intrínseca e intolerância à aspirina, a sinusite assume formas particularmente graves²².

Classificação

A sinusite classifica-se em aguda e crónica. A forma aguda caracteriza-se pelo aparecimento súbito dos sintomas, que duram no máximo 4 semanas e têm resolução completa. Considera-se sinusite aguda recorrente quando ocorrem 4 ou mais episódios ao longo do ano, completamente resolvidos. A forma crónica caracteriza-se pela presença de sintomas para além de 12 semanas, apesar de tratamento médico bem conduzido. Com a crescente utilização da tomografia axial computorizada, a definição de sinusite crónica inclui também doentes com alterações persistentes na TAC após terapêutica médica bem conduzida, assumindo a inexistência de episódios agudos intercorrentes²⁰. Ambas as formas aguda e crónica podem estar envolvidas no aparecimento e agravamento da asma brônquica². A presença de sinusite crónica relaciona-se com a severidade da doença das vias aéreas inferiores nos doentes asmáticos²². Um estudo conduzido em adultos asmáticos demonstrou que os marcadores inflamatórios da asma se correlacionam directamente com a gravidade do fenómeno de sinusite avaliado por tomografia computorizada²⁵.

Fisiopatologia

A sinusite crónica, como doença inflamatória alérgica, é uma complicação da rinite alérgica e da polipose nasal². Pode surgir ainda frequentemente no contexto de outras for-

mas de obstrução nasal, secundariamente a infecções respiratórias superiores, distúrbios mucociliares ou imunodeficiências¹. O edema da membrana mucosa, ao reduzir o calibre dos óstios, impede a drenagem de secreções e diminui o teor de oxigénio dentro dos seios. Estas alterações favorecem a ocorrência de processos infecciosos, agudos e crónicos, que complicam frequentemente o processo inflamatório de base.

A contribuição dos agentes infecciosos na patogénese da sinusite crónica é uma área controversa. Os microrganismos mais frequentemente implicados nos processos de sinusite aguda são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e os rinovírus. Menos frequentes são a *Moraxella catarrhalis*, estreptococos do grupo A, *Staphylococcus aureus*, aeróbios e anaeróbios da flora da orofaringe, entre outras bactérias e vírus. Nos processos de sinusite crónica assumem particular importância os microrganismos aeróbios e anaeróbios da orofaringe, o *Staphylococcus aureus* e o *Aspergillus fumigatus*²⁶. Uma vez que os fungos são difíceis de colonizar e requerem meios e técnicas especiais de processamento, a alta incidência de colonização fúngica e o fenómeno de sinusite fúngica alérgica só recentemente foi divulgado²⁰.

Apesar dos agentes patogénicos implicados nas intercorrências infecciosas, a inflamação crónica da mucosa é o elemento crucial na sinusite crónica. O infiltrado inflamatório presente na sinusite crónica é semelhante ao observado na rinite alérgica. A mucosa dos seios perinasais dos doentes com sinusite crónica alérgica contém um número superior de eosinófilos, linfócitos T e linfócitos B, quando comparados com indivíduos normais¹. A infiltração eosinófila é crucial no desenvolvimento do processo crónico, uma



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

vez que a presença de eosinófilos activados e a libertação dos seus mediadores inflamatórios estão associados à deposição de matriz extracelular, desnudação epitelial e ruptura da membrana basal¹.

Um estudo²⁵ conduzido em doentes com asma grave para correlacionar a inflamação entre as mucosas dos seios perinasais e brônquica demonstrou haver correlação positiva significativa entre os achados da TAC, a eosinofilia periférica, os eosinófilos da expectoração e o valor do óxido nítrico no ar exalado. Não foi estabelecida correlação entre os achados de TAC e os sintomas nasais ou o grau de controlo da asma. No entanto, em doentes com doença extensa dos seios perinasais, havia alteração das provas da função respiratória (aumento da capacidade residual funcional e diminuição da capacidade de difusão). Num número apreciável de doentes sem sintomas nasais (30%), encontrou-se doença extensa dos seios perinasais na TAC.

Foram propostos quatro mecanismos hipotéticos que correlacionam a doença sinusal e asma: Os eosinófilos, como células efectoras e responsáveis por dano epitelial na doença inflamatória crónica; os mediadores inflamatórios, significativamente aumentados nos doentes com rino-sinusite e responsáveis pela irritação local de receptores das vias aéreas inferiores; os reflexos neurais, através de vias neuro-anatómicas que envolvem vias aferentes do trigémino e fibras eferentes do vago; e factores circulatórios, que consistem não só nos mediadores inflamatórios e citocinas libertados directamente na circulação, mas também factores quimiotácticos recrutadores de eosinófilos. Apesar do mecanismo exacto ainda não ser conhecido, a evidência clínica aponta para que, para além de coexistir, a sinusite esteja implicada na patogénese da asma brônquica²⁷.

Diagnóstico

A maioria das formas de sinusite é diagnosticada com base na história clínica e no exame físico.

A história deve incidir sobre os sintomas mais relevantes, o tempo da sua evolução e a gravidade. Os sintomas dividem-se em *major* e *minor* (Quadro VII). Uma história fortemente compatível com o diagnóstico de sinusite crónica inclui a presença de dois ou mais sintomas *major* ou um *major* e dois *minor*. Uma história que sugere que sinusite crónica deva ser incluída no diagnóstico diferencial inclui a presença de dois ou mais sintomas *minor* ou um sintoma *major*. Na ausência de sintomas nasais, a dor na face não constitui um sintoma sugestivo.

Foram propostos quatro mecanismos hipotéticos que correlacionam a doença sinusal e asma

Quadro VII – Sintomas associados à rino-sinusite crónica. Adaptado de Donald C. Lanza, David W. Kennedy. *Adult rhinosinusitis defined*. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: S1-S7.

Sinais e sintomas associados ao diagnóstico de rino-sinusite crónica

Major

Dor/pressão/congestão facial
Obstrução nasal
Rinorreia anterior/posterior purulenta
Hiposmia /anosmia
Secreções purulentas na observação nasal
Febre

Minor

Cefaleia
Febre
Halitose
Fadiga
Odontalgia
Tosse
Otalgia

O exame físico deve incluir rinoscopia anterior, otoscopia, observação da orofaringe e exame do pescoço. Quando indicado, devem ser incluídos os exames torácico e oftalmoló-



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

gico²¹. É comum observar-se edema e descoloração na pálpebra inferior. A mucosa nasal está edemaciada e hiperemizada e, frequentemente, observam-se secreções purulentas no pavimento das fossas nasais, a nível dos cornetos médio ou escorrendo para a orofaringe. A confirmação do diagnóstico exige uma tomografia axial computorizada dos seios perinasais, com uma sensibilidade de 100%²². Os exames imagiológicos, assim como a realização de endoscopia, só está formalmente indicada em casos de refratariedade ao tratamento ou existência de complicações²¹. A radiografia convencional não visualiza os seios etmoidais de forma adequada e tem valor limitado na avaliação da sinusite crônica²⁷. A ressonância magnética oferece a vantagem de uma avaliação multiplanos e deve ser realizada quando há suspeita de complicações endocranianas, de neoplasia ou para diagnóstico diferencial entre sinusopatia e meningoencefalocelo.

A doença rino-sinusal deve ser investigada em todos os doentes asmáticos com formas graves da doença²⁰.

Tratamento

O tratamento da sinusite inclui uma abordagem farmacológica e cirúrgica.

A terapêutica farmacológica inclui descongestionantes e corticosteróides nasais²².

Na doença crónica alérgica, estudos demonstraram melhoria dos sintomas após administração tópica de budesonido²⁸. Em doentes asmáticos, foi demonstrada a redução da hipereactividade brônquica nos indivíduos tratados com corticóides nasais²⁹. Nos episódios infecciosos agudos, a associação de corticosteróides inalados à antibioterapia traduz-se numa melhor redução dos sintomas e numa menor taxa de recidivas²⁰.

Os antibióticos devem ser administrados em doentes com sintomas moderados com mais de 7 dias de evolução ou sintomas severos, independentemente da duração dos mesmos²⁰. A duração do tratamento não deve ser inferior a 10 dias². O tratamento empírico da infecção aguda deve ser feito com um dos seguintes antibióticos: Betalactâmicos (amoxicilina e ácido clavulânico), fluorquinolonas (levofloxacinha ou moxifloxacina), cétolidos (telitromicina) ou macrólidos (azitromicina, claritromicina ou roxitromicina). O tratamento da infecção crónica deve ser feita com amoxicilina e ácido clavulânico ou clindamicina durante 3 a 4 semanas. As formas invasoras de sinusite fúngica implicam tratamento com anfotericina B durante um período mínimo de 4 a 6 semanas. As formas alérgicas devem ser tratadas com corticoterapia oral durante 1 a 3 meses e continuação posterior a longo prazo com corticoterapia tópica²⁶.

A cirurgia rino-sinusal tem como objectivo uma drenagem sinusal eficaz²². Tem indicação na rino-sinusite recidivante associada a malformações anatómicas (desvio do septo, concha bolhosa) ou no caso de sinusite crónica refractária à terapêutica médica optimizada²⁰. O tratamento cirúrgico *standard* é a abordagem endoscópica dos seios perinasais. Vários estudos demonstraram o benefício da cirurgia endoscópica em doentes com sinusite crónica e asma: melhoria a nível dos sintomas e dos valores de *peak-flow* para além de redução do recurso à corticoterapia inalada e sistémica³⁰⁻³².

O tratamento adequado da rino-sinusite em doentes asmáticos melhora os sintomas nasais, os sintomas brônquicos, a função pulmonar e os parâmetros inflamatórios da asma¹⁵, o que reforça a importância do tratamento integrado de ambas as patologias.

**A cirurgia
naso-sinusal tem
como objectivo
uma drenagem
sinusal eficaz**



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Polipose nasal

Definição

Doença inflamatória crónica que envolve a mucosa nasal e dos seios perinasais, caracterizada pela presença de formações edematosas que resultam do prolapsus da mucosa que reveste o nariz e os seios perinasais¹⁶. Não é uma entidade nosológica isolada porque se associa a outras condições: Asma, rinite, discinesia ciliar primária, fibrose quística ou hipersensibilidade à aspirina³³.

Epidemiologia

A prevalência na população em geral situa-se entre 1 a 4%³³.

A associação entre polipose nasal e asma é hoje reconhecida, sendo a prevalência de polipose nasal entre asmáticos de 7 a 15%² e de asma entre doentes com polipose nasal de 20 a 40%¹⁶. A incidência de polipose nasal é maior em doentes com rinite ou asma não atópicos do que em doentes atópicos. A incidência em doentes com hipersensibilidade à aspirina é de 60%. Em doentes atópicos ou com hipersensibilidade à aspirina, a polipose assume carácter marcadamente recorrente³³. São raras em crianças com idade inferior a 10 anos e, nestas últimas, a sua presença implica a investigação de fibrose quística¹⁶.

Classificação

Quanto há forma, podem ser pediculadas ou sésseis¹⁶. Com base nas características histológicas, podem ser classificadas em quatro tipos principais: Eosinófilica edematoso (estroma edematoso com um grande número de eosinófilos), inflamatória crónica (grande número de células inflamatórias, nomeadamente linfócitos e neutrófilos, com poucos

eosinófilos), glandular sero-mucinosa e estromal atípico. Os tipos eosinófilico edematoso e inflamatório crónico são os mais frequentes na prática clínica³³.

Fisiopatologia

Os pólipos são formações de tecido edemaciado resultante do extravasamento de plasma por entre junções endoteliais alargadas a nível dos vasos sanguíneos. A causa da formação dos pólipos ainda é desconhecida. A hipótese da predisposição genética foi sugerida, mas não comprovada. As células epiteliais activadas parecem ser o principal factor responsável pelo influxo de células inflamatórias, na sua maioria eosinófilos, e pela proliferação e activação de fibroblastos, resultando na formação de pólipos. Os agentes infecciosos (bactérias, vírus ou fungos) podem ser os principais factores activadores das células epiteliais. As citocinas pró-inflamatórias e os factores de crescimento desempenham um papel fundamental da perpetuação do fenómeno inflamatório subjacente à polipose nasal. Os metabolitos do ácido araquidónico parecem ter um papel importante na patogénese dos pólipos nasais em doentes com a tríade asma, hipersensibilidade à aspirina e polipose nasal³⁴.

É já sabido que a polipose nasal cursa com eosinofilia tecidual marcada. Estudos recentes demonstraram a produção de IgE policlonal local associada à presença de IgE específicas para as enterotoxinas do *Staphylococcus aureus*. A presença de anticorpos IgE para a enterotoxina do *Staphylococcus aureus* parece estar associada a um agravamento da inflamação eosinófilica e correlacionada com a gravidade e aparente insensibilidade aos esteróides da asma brônquica e da doença sinusal³⁵.

A associação entre polipose nasal e asma é hoje reconhecida

A polipose nasal cursa com eosinofilia tecidual marcada



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base na história clínica, no exame físico e em exames imágicos.

Os sintomas primários consistem em obstrução nasal e sensação de plenitude nasal. Os sintomas secundários incluem hiposmia, cefaleia, dor facial e rinorreia mucopurulenta posterior¹⁶.

Ao exame físico surgem como formações arredondadas, pálidas, translúcidas, de consistência mole, que ocupam as fossas nasais. Em doentes asmáticos são geralmente bilaterais. As formas mais frequentes têm sede nos seios etmoidais e exteriorizam-se nas fossas nasais pelo meato médio¹⁶.

Os exames imágicos, nomeadamente a tomografia axial computorizada e a ressonância magnética fornecem informação das relações anatómicas. São essenciais na avaliação pré-operatória.

O exame histológico confirma o diagnóstico, e é mandatório nos pólipos unilaterais³⁶.

Tratamento

Os corticosteróides, tópicos e sistémicos, são o tratamento *standard* desta condição².

A cirurgia tem indicação nos casos de falência da terapêutica médica ou quando o diagnóstico é duvidoso. A abordagem cirúrgica pode variar desde polipectomia simples à exérese radical. A cirurgia endoscópica funcional é uma técnica minimamente invasiva em prática crescente nos últimos anos. No entanto, a taxa de recorrência é significativa, especialmente entre os asmáticos³⁷. A corticoterapia tópica continuada pode reduzir a taxa de recidivas no pós-operatório¹⁶.

A literatura tem evidenciado haver benefício no controlo da asma após cirurgia naso-sinusal³⁸.

Bibliografia

1. Nutku E, Toda M, Hamid Q A. Rhinitis, nasal polyposis and asthma: pathological aspects. In *The Nose and Lung Diseases. European Respiratory Monograph*. Vol. 6. Monograph 18. 2001; 9:115-32.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Revised 2005.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltav N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:5174-334.
4. Serrano C, Valero A, Picado C. Rhinitis and Asthma: One Airway, One Disease. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(10):569-78.
5. Bénédicte Leynaert, Jean Bousquet, Catherine Neukirch, Renata Liard, Françoise Neukirch. Perennial Rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
6. Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:611-8.
7. Schumaker M, Cora K, Taussig L. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subject with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:30-5.
8. Littell N, Carlisle C, Millman R, Braman S. Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141:580-3.
9. Togias A. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:S247-S50.
10. McCusker C, Chicoine M, Hamid D, Mazer B. Site-specific sensitisation in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:891-8.
11. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:469-76.
12. Beeth KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:475-82.
13. Braunstahl GJ, KleinJan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bron-



CMYK



DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ALÉRGICAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES E SUAS IMPLICAÇÕES NA ASMA BRÔNQUICA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Ana L Fonseca, Ana M Arrobas

- chial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161:2051-7.
14. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, KleinJan A, McEuen AR, Walls AF, *et al.* Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 161:858-65.
 15. Giovanni Passalacqua, Giorgio Ciprandi, Mercedes Pasquali, Laura Guerra, Giogio Canonica. An update on the asthma – rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4:177-83.
 16. Durham SR, Mackay S. Diseases of the nose. In *Respiratory Medicine*. Volume 2. Third Edition. 43:1035-47. Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. Saunders.
 17. John Weiner, Michael Abramson, Robert Puy. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317:1624-9.
 18. George Philip, Anjuli S. Nayak, William Berger, Fransisque Leynadier, France Vrijens, S. Balachandra Dass, Theodore Reiss. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res* 2004; 20(10):1549-58.
 19. Stephan Durham, Stephan J. Till. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:157-64.
 20. Samantha M. Mucha, Fuad M. Baroody. Sinusitis Update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3:33-38.
 21. Donald C. Lanza, David W. Kennedy. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: S1-S7.
 22. Carlos Lucas. Asma de difícil controlo. In *Tratado de Pneumologia*. Vol. I. 66.5: 909-920. Gomes MJ, Sotto-Mayor R (eds.). Sociedade Portuguesa de Pneumologia.
 23. Bresiani M, Paradis L, Des Roches A, *et al.* Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107:73-80.
 24. Tosca A, Riccio AM, Marseglia GL, *et al.* Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:609-15.
 25. Brinke AT, Grootendorst DC, Schmidt JT, *et al.* Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:621-6.
 26. Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Dominguez-Gil A, Garcia JE, Jiminez de Anta MT, Prats G. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana* 2005; 3:407-10. Masson.
 27. Cori Copilevitz, Raymond Slavin. Sinusitis and asthma. In *Current Review of Asthma* 2003; 7:61-5. Kaliner MA (ed.). Current Medicine.
 28. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, *et al.* Intrasinus administration of topical budesonide to allergic patients with chronic sinusitis following surgery. *Laryngoscope* 2002; 112:858-64.
 29. Rowe-Jones JM. The link between the nose and lung, perennial rhinitis and asthma-is it the same disease? *Allergy* 1997; 52 (Suppl 36):20-8.
 30. Dhong H-J, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:99-104.
 31. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yamold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001; 15 (1):49-53.
 32. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13:261-5.
 33. Ruby Pawanker. Nasal polyposis: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:1-6.
 34. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: an update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005 Nov; 5(6):463-71.
 35. Bachert C, Van Zele T, Gevaert P, De Schrijver I, Van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(6):523-31. Review.
 36. Drake-Lee. Nasal polyps. *Hosp Med* 2004; 65(5):264-7.
 37. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope* 2004; 114(5):811-3.
 38. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986, 96:374-80.