

Mediadores Químicos Rinossinusais

Teolinda Mendoza de Morales e Maria E. Regalado de Amilachwari

Os mediadores químicos são substâncias distribuídas em todo o organismo, incluindo a área rinossinusal, com capacidade de produzir diversas reações locais e sistêmicas. Sua origem pode ser a nível celular e nervoso. Classificam-se de acordo com a sua composição, velocidade e tipo de ação, lugar ou órgão alvo. Os mediadores químicos rinossinusais estão relacionados com: alergia, inflamação, sinusite e hemostasia, todos relacionados com a doença crônica rinossinusal. Participam nos processos do ciclo nasal, função ciliar, inervação nasal, mucosa nasal, capa de muco, irrigação nasal. Também atuam em elementos celulares nasais como mastócitos, eosinófilos, basófilos, linfócitos T e B, neutrófilos, macrófagos e plaquetas, fenômenos alérgicos, vasomotores, infecciosos, tumorais e na olfação.

Mediadores químicos rinossinusais

Definição

Os mediadores químicos são uma série de substâncias distribuídas em todo o organismo, incluindo a área rinossinusal, com capacidade de produzir diversas reações; relacionam-se entre si por apresentar certas semelhanças na sua estrutura química e apresentam uma dinâmica permanente. Existe uma enorme quantidade de mediadores químicos dependendo das diferentes funções a se realizar.

Regulação

A produção e distribuição são reguladas pelo sistema hipotálamo-hipofisário.

Origem

Sua origem pode ser celular ou nervosa.

De origem celular: São aqueles mediadores químicos provenientes da degranulação dos eosinófilos, mastócitos, basófilos e outras células; podem encontrar-se na membrana ou no citoplasma celular.

De origem nervosa: Os neuromediadores têm seu ponto de partida no sistema límbico (bulbo olfatório, amígdala, hipocampo e diencéfalo) e, principalmente, no eixo das aminas. O sistema límbico regula o comportamento emocional, afetivo, motor e memória.

Praticamente toda a neurotransmissão no sistema nervoso dos mamíferos é regulada

por mecanismos químicos, os quais produzirão despolarização (excitação) ou hiperpolarização (inibição) do neurônio pós-sináptico.

Os neuromediadores são elementos de baixo peso molecular. Constituem os substratos químicos que vinculam diferentes neurônios morfológica e fisiologicamente para processar informação. Sua interação com receptores estruturalmente distintos permitem uma enorme diversidade funcional.

Todos possuem um importante papel nos mecanismos que regulam a fisiologia rinosinusal. Sua propriedade de facilitar a comunicação entre diferentes componentes, se deve a processos de conversão celular e neuronal.

Conversão Celular

É a comunicação que se produz entre as distintas células que participam nos fenômenos de alergia, inflamação e hemostasia dos tecidos. Existe uma comunicação celular no recrutamento eosinofílico, liberando-se mediadores e sintetizando-se poderosas citocinas, o que dá ao eosinófilo um novo papel na regulação da inflamação da mucosa. As citocinas são pequenas moléculas protéicas que as células utilizam para influenciar outras, exercendo sua ação através de receptores para elas; assim temos: interleucinas, fatores estimulantes de colônias, fatores de necrose tumoral, intérféron, fatores de crescimento, etc.

As citocinas regulam todos os processos biológicos importantes, tais como: crescimento e ativação celular, imunidade, inflamação e reparação de tecidos. A conversão celular acontece nos receptores situados na membrana celular, onde as moléculas de adesão (glicoproteínas de membrana que permitem às células a inter-relação entre elas) exercem um papel importante.

Conversão Neuronal (Homeostase do eixo hipotálamo-hipofisário)

Existe um número considerável de neurotransmissores nas terminações nervosas, dendritos, axônios e corpos neuronais. A conversão neuronal pode ser elétrica ou química. A transmissão elétrica permite que a corrente passe de uma célula a outra, sem mediação de organelas que facilitem esta função. A transmissão química compreende a presença de substâncias liberadas a partir de organelas, capazes de modificar a comunicação. Pode haver comunicações mistas, quando existe combinação de ambas.

A sinapse funcionalmente útil depende das substâncias químicas liberadas.

Classificação dos mediadores químicos

Existem três grupos de compostos químicos neuroativos (neuromediadores):

(1) Neurotransmissores

- Noradrenalina (desencadeante)
- Adrenalina (simpático)
- Acetilcolina (parassimpático)
- Serotonina (moduladora, sofrimento, caráter autônomo)
- Dopamina (tono muscular, gratificação)
- Histamina (moduladora, alergia)
- Acido gama-aminobutírico (GABA) (inibidor)

(2) Neuropeptídeos

- Substância P (potente vasodilatador)
- Somatostatina
- Colecistoquinina
- Peptídeo derivado do gen de calcitonina (CGRP)
- Peptídeo intestinal vasoativo (VIP) (regulador mais importante na vasodilatação)
- Neuropeptídeo Y
- Neuroquininas
- Peptídeo liberador de gastrina (GLP)
- Polipeptídeo histinina-metionina (HMP)
- Peptídeo opióides (encefalinas, dimorfinas, endorfinas e lipotropinas)

(3) Hormônios

- Tireóideano
- Corticosteróides
- Adrenocorticotrópicos
- Andrógenos
- Insulina

Além da válvula nasal, a resistência pode ser modificada pelo tecido erétil da mucosa, o qual, ao ingurgitar-se, aumenta a oposição ao fluxo de ar. A regulação do fluxo sanguíneo está sob controle do sistema autônomo, atuando nos três grupos de mediadores.

A noradrenalina atua sobre o esfíncter pré-capilar originando depleção do fluxo venoso e mantém tono vasoconstritor contínuo da mucosa nasal. Ativa a secreção de glândulas mucosas.

A acetilcolina produz fechamento do esfíncter pós-capilar, causando enchimento dos sinusóides venosos e extravasamento de líquidos, aumento do volume da submucosa e vasodilatação. Ativa as glândulas serosas, com o conseqüente aumento das secreções.

A histamina atua :

- Nas células secretoras de muco, produzindo rinorréia
- Nas células nervosas, causando prurido e espirros, e indiretamente, secreção mucosa.
- No endotélio, vasodilatação e edema.
- Na célula epitelial, liberação de citocinas quimiotáticas (quimioquinas) e aumento na expressão das moléculas de adesão.

Glutamato (Sistema glutamatérgico)

Excitatório
Maior atividade perinatal
Funções cognitivas superiores
Plasticidade neuronal

GABA (Sistema GABA-érgico)

Inibitório
Níveis baixos ao nascimento
Plasticidade neuronal

Entre os neurotransmissores livres que atuam diretamente sobre a musculatura lisa capilar, controlando a passagem de sangue aos sinusóides venosos, temos: Substância P, VIP e peptídeo histamina-isoleucina.

Recentes avanços na Neuroquímica têm demonstrado que além do sistema adrenérgico e colinérgico, os neurônios peptídicos parecem estar significativamente envolvidos no controle automático do aparelho respiratório. Os neuropeptídeos têm um papel importante na proteção das vias aéreas; com a supressão dos peptídeos existe uma perda de reflexos protetores a certos irritantes químicos.

A substância P causa dilatação e hipersecreção. Aumenta a permeabilidade da mucosa nasal, provocando congestão da via respiratória e aumento da atividade mucociliar. É transportada em vesículas até o neurônio onde é liberada localmente. Esta amina mediará reflexos protetores frente a distintos irritantes, como fumaça de cigarro e vapores de amônia. A **hipersensibilidade nasal** se deveria a reflexos locais de liberação de peptídeos pelas fibras C amielínicas (peptídeos “reguladores”), originados pela irritação da mucosa frente a estímulos químicos ou térmicos, com a resposta final de hipersecreção e edema, fenômeno conhecido como **Inflamação Neurogênica**.

Na **hiperreatividade nasal**, as fibras da substância P estão altamente aumentadas nas células epiteliais intactas. Os mediadores liberados pelos eosinófilos danificam o epitélio, expondo as terminações nervosas à ação de alérgenos, irritantes e outros produtos, com conseqüente resposta final de estimulação.

Os neuropeptídios excitatórios e inibitórios constituem o subgrupo mais extenso de neurotransmissores. Atuam sobre uma grande quantidade de reações imunes: ativação e proliferação linfocitária, liberação de aminas vasoativas por mastócitos, etc. Anormalidades na inervação peptídica podem levar a perturbações da imunoregulação, com dano e inflamação prolongados, provocando rinite. Os estrogênios e testosterona produzem um efeito permissivo ao nível da membrana celular da musculatura lisa capilar, facilitando a ação dos peptídeos sobre ela. A progesterona produz um efeito inibitório dos peptídeos ao nível da mucosa nasal. A tiroxina exerce contração muscular direta sobre os esfíncteres pós-capilares.

Os mediadores químicos se classificam de acordo com a:

- (1) **Composição**
- (2) **Velocidade de ação**
- (3) **Tipo de função**
- (4) **Lugar de atividade**

(1) De acordo com a sua **Composição**: Proteínas, Carboidratos e Lipídios.

(1.1) As **proteínas** classificam-se em: **Aminas, Aminoácidos e Polipeptídeos**.

Entre as **aminas**, temos: noradrenalina, adrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina, histamina, substância P.

Os **aminoácidos** compreendem: glutamato e aspartato (excitatórios), GABA e glicina (inibitórios), taurina.

Polipeptídeos: VIP, CGRP, MHP, neurocininas A e B, etc

(1.2) **Carboidratos**:

Corresponde às moléculas de adesão, as quais são glicoproteínas de membrana

que fixam as células entre si. Ajudam a célula endotelial a participar na resposta inflamatória de uma forma mais ativa. As células inflamatórias saem dos vasos e chegam aos tecidos, atraídas pelas quimioquinas (citocinas com ação quimiotáticas); no caso dos neutrófilos: interleucina 8 (IL-8) e no caso dos eosinófilos: IL-5 e Rantes, etc.

Existem seis grupos de famílias de moléculas de adesão. Entre suas funções estão: regular a migração normal das células linfóides, distribuir células nos tecidos, vigilância imunológica, migração dos leucócitos, localização da inflamação, agregação plaquetária, integridade vascular, reparação de tecidos, etc.

(1.3) **Lipídios**

São os derivados do ácido araquidônico: prostaglandinas e leucotrienos, de grande importância porque perpetuam o processo inflamatório dos tecidos.

Os leucotrienos produzem aumento da adesão do neutrófilo ao endotélio vascular, inibem o “clearance” mucociliar, produzem broncoconstrição mais potente que a histamina e aumentam a produção de interleucinas 1 pelos macrófagos, favorecendo a permeabilidade capilar.

(2) De acordo com sua **velocidade de ação:**

(2.1) **Pré-formados**

Localizam-se dentro do citoplasma celular em vesículas, e são liberadas para realizar sua ação. Estão disponíveis nas células ativadas. Exemplo: histamina e fatores quimiotáticos.

(2.2) **Neoformados**

Sintetizam-se na parede celular a partir de reações enzimáticas. Exemplo: prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador de plaquetas.

(2.3) **Citocinas**

Provenientes da parede nuclear e são basicamente mensageiros. Nas alergias participam: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL8, IL13, fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), quimioquinas, Rantes, etc.

(3) De acordo ao **tipo de função**

(3.1) **Desencadeantes**

Uma vez liberados, exercem sua função. Elas têm efeito direto. Exemplo: noradrenalina.

(3.2) **Moduladores**

Elas têm uma resposta mais tardia e controlada; existe regulação central do eixo hipotálamo-hipofisário através de hormônios; ocorre também, uma modulação inferior, de distribuição mais sistêmica, realizada pela histamina.

As endorfinas, por exemplo, ocupam uma posição intermediária comandadas pelo eixo hipotálamo-hipofisário.

(4) De acordo com o **lugar de atividade:**

(4.1) **Específicos:** Atuam num só lugar

(4.2) **Sistêmicos:** Atuam em todo o organismo

Doença crônica rinossinusal

Compreende as seguintes situações:

- Alergia
- Inflamação
- Sinusite
- Hemostasia

Alergia

1. Fase imediata ou precoce:

As manifestações são devido à histamina liberada pelos mastócitos, como resultado da união do antígeno com a Ig E; deve-se utilizar medicamentos que ajudem à estabilização do mastócito, e uma vez liberada a histamina, serão os anti-histamínicos os medicamentos a usar.

2. Fase tardia:

Participam do recrutamento e ativação de células inflamatórias, como o eosinófilo, o qual libera mediadores que produzem descamação epitelial, espessamento da membrana basal e fibrose sub-epitelial; participam também os neutrófilos, plaquetas, macrófagos e basófilos (liberam leucotrienos).

Do ponto de vista terapêutico, a melhor forma de regular o eosinófilo, é com o uso de esteróides tópicos ou sistêmicos, e, devido à participação de outras células, pode-se utilizar antiinflamatórios não-esteróides.

Assim como na Fase Precoce da Rinite Alérgica há liberação de histamina e outros mediadores, como prostaglandinas e leucotrienos, as moléculas de adesão ICAM e VCAM (intercelular e vascular respectivamente) apresentam-se aumentadas na Fase Tardia deste processo, sendo o ICAM 1 o principal receptor da maioria dos Rinovirus

Por outro lado, o ICAM aumenta sua expressão sobre a célula epitelial nasal dos pacientes com **Inflamação mínima persistente (IMP)**, isto é, aquele estado inflamatório de baixo nível que persiste no paciente alérgico durante períodos de latência clínica; isto leva a uma indução na produção de citocinas, com efeito citotóxico, alteração do transporte iônico epitelial, estase ciliar, facilitação de colonização bacteriana, autoperpetuação da inflamação, espessamento e hiperplasia epitelial.

Inflamação

É o processo mais comum na via aérea superior rinosinusal, afetando, particularmente, a população pediátrica.

Os neuromediadores químicos participam das seguintes funções:

- 1.- Ciclo nasal
- 2.- Função ciliar
- 3.- Inervação nasal
- 4.- Mucosa nasal
- 5.- Camada de muco
- 6.- Irrigação
- 7.- Elementos celulares

A submucosa contém elementos celulares mesenquimatosos, células plasmáticas, eosinófilos, linfócitos, neutrófilos, macrófagos e mastócitos, cujos lisossomas são ricos em mediadores químicos. O linfócito T helper, do tipo TH1 e TH2, produz interleucinas, sendo a IL-8 junto com o Rantes, responsáveis por atrair o eosinófilo e ativá-lo no epitélio respiratório. Existem interleucinas que prolongam a vida do eosinófilo, como a IL-5 que atrasa a **apoptose** do eosinófilo (morte celular programada).

Sinusite

A obstrução das cavidades paranasais pela inflamação provoca retenção de muco com colonização bacteriana; pode ser aguda, recorrente ou crônica. Os componentes bacterianos atuam como fatores quimiotáticos na resposta inflamatória.

Na sinusite crônica existe diminuição da mobilidade ciliar associada à presença de Proteína Básica Maior do eosinófilo (encontrada na rinite e sinusite), muito citotóxica ao epitélio respiratório.

Junto aos eosinófilos e neuropeptídeos, o óxido nítrico desempenha um papel importante na inflamação rinosinusal. É produzido em grandes quantidades nas cavidades paranasais das pessoas sadias, participam na regulação do tono vascular e na defesa inespecífica do hospedeiro. Possui propriedades bacteriostáticas e antivirais, além disso, pode supra-regular a atividade ciliar. Isto aumenta nos pacientes com rinite alérgica e é fator chave na congestão nasal, secreção e obstrução durante episódios alérgicos e infecciosos.

Hemostasia

O fator de agregação plaquetária (PAF) é o fator quimiotático mais potente que se conhece (mediador neoformado), mil vezes mais potente que a histamina. Promove a aderência e a diapedese; seus principais produtores são as plaquetas, consideradas células mediadoras de grande importância.

Conclusão

Existe uma grande quantidade de mediadores químicos que regulam a homeostase do organismo, e o nariz não escapa, desse controle. Eles existem em condições normais, e, em circunstâncias patológicas, altera-se sua função, provocando uma série de reações que, longe de proteger como fenômeno útil e fisiológico, ocasiona cronicidade do processo e falha nos mecanismos compensatórios, assim como , em casos extremos, uma verdadeira agressão ao tecido.

Grandes quantidades de eventos que sucedem a nível rinosinusal, provocam liberação dos mediadores químicos, tais como alérgicos, vasomotores, infecciosos, traumáticos, tumorais, além da olfação. Os efeitos dos neurotransmissores e neuromoduladores não se limitam à transmissão sináptica, mas também tais substâncias servem como agentes tróficos para o estabelecimento de circuitos neuronais e para a regulamentação de sinapses como resultado da experiência sensitiva ou secundária a lesões (**plasticidade neural**).

Referências bibliográficas

- 1- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9º ed México; Goodman y Gilman ed, Mc Graw Hill Interamericana 1996: 111- 211, 283-312.
- 2- Mendoza de Morales T. Neuromediadores químicos en los problemas

- rinosinuales. In: Stam A, ed. Rinología 2000 (Rhinology 2000). Rio de Janeiro; Revinter, 2000: 97-102.
- 3- Steinberg BM. Aspectos generales de la biología molecular en Otorrinolaringología. In: Grundfast KM, ed. Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica. México; Interamericana- Mc Graw-Hill, 1992:937-950.
- 4-Vergara RM. Audición y Sordera – Visión Actualizada -. 1º ed Colombia; Lerner, 1996: 149-162.
- 5-Lauberer L. ¿Qué conocimientos inmunológicos debe de tener un otorrinolaringólogo? (Conferencia). Lima, Perú. In: XXVII Congreso Panamericano de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello 2000.
- 6-Legido A. Neurotransmisores y Desarrollo Cerebral: Efectos Fisiológicos y Fisiopatológicos. Acta Neuropediátrica 1996; 2: 94- 115.
- 7-Pascual-Castroviejo I. Plasticidad Cerebral. Rev Neurol (Barc) 1996; 24: 1361- 1366.