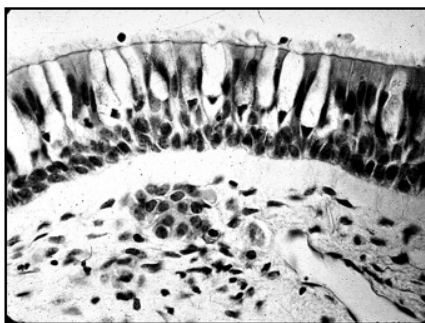


# *Remodelamento Nasal na Rinossinusite*

*Teolinda Mendonza de Morales e Myrian Adriana Pérez*

O auto-remodelamento tem um importante papel na cicatrização tecidual de todos os órgãos. Trata-se de um processo dinâmico que também ocorre na mucosa respiratória. A inflamação persistente induz a produção e degradação de matriz extracelular em direção a um processo de reconstrução normal ou patológico, com conseqüências anatômicas e funcionais. A mucosa respiratória (**Figura 1**) representa 95% de toda a mucosa nasal; somente 5% é composta por epitélio olfatório. O remodelamento tecidual ocorre em toda a mucosa nasal, que é composta de epitélio (atividade inflamatória significativa e de remodelamento), membrana basal, lâmina própria, camada vascular, tecido conjuntivo de suporte (matriz extra-celular), que também pode conter atividade inflamatória.

**Figura 1-** Mucosa nasal

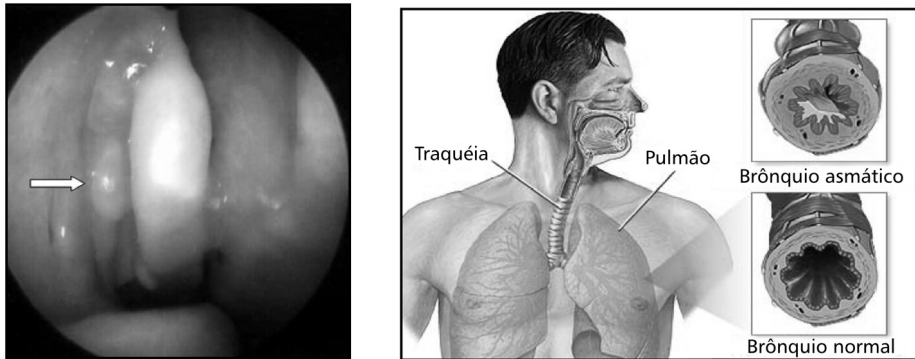


A mucosa nasal tem funções importantes de proteção, tais como barreira física de proteção da via aérea além de condicionar o ar inspirado. Seu componente celular epitelial (epitélio colunar pseudo-estratificado) assegura a formação de novas células epiteliais, produção de muco e transporte. Na asma, mudanças estruturais e o remodelamento ocorrem adicionalmente à inflamação. Na rinite alérgica, o remodelamento é menos intenso que na asma. A cicatrização nasal e paranasal envolve processos como inflamação, proliferação de células, deposição de matriz e remodelamento. Isto é regulado por fatores de crescimento e citocinas. A influência genética, exposição fetal e eventos nos primeiros dias da vida podem

contribuir para mudanças estruturais tais como fibrose sub-epitelial. Uma doença de longa duração e a inflamação sem controle estão relacionadas com outras alterações estruturais. Essas alterações podem modificar as funções protetoras das vias aéreas superiores tais como o *clearance* mucociliar e o condicionamento do fluxo de ar. Todas essas alterações estruturais são devidas à inflamação persistente das vias aéreas superiores e inferiores.

A via aérea inferior tem origem endodérmica, podendo induzir um remodelamento tecidual (**Figuras 2 A e B**) tais como hipertrofia da musculatura lisa, aumento da espessura e do número de vasos sanguíneos, hipertrofia das glândulas mucosas e estreitamento bronquiolar associado. A via aérea superior tem origem ectodérmica e portanto não envolve a musculatura lisa. No entanto, a via aérea superior pode-se estreitar como consequência de edema persistente e da fibrose (**Figura 2 A e B**).

**Figura 2 A e B** – Remodelamento tecidual em vias aéreas superiores e inferiores



### Tipos de remodelamento da via aérea superior

A fase normal de remodelamento atenua a resposta inflamatória, diminuindo a angiogênese e a proliferação fibroblástica, trazendo modificações na matriz extracelular e um balanceamento adequado entre a produção e lise do colágeno. As condições patológicas tais como inflamação e trauma na via aérea superior induz a vários outros tipos de remodelamento:

- 1- rinite alérgica: inflamação e edema persistente;
- 2- sinéquias nasais: tecido fibrótico persistente;
- 3- sinusite crônica sem pólipos: edema e fibrose;
- 4- sinusite crônica com pólipos: inflamação, edema, fibrose, degradação de vasos e glândulas e infiltrados.

### Rinite alérgica

O remodelamento da via aérea relacionado à estimulação antigênica prolongada pode ocorrer na mucosa nasal. Os monócitos e eosinófilos liberam grande número de mediadores químicos como histamina, leucotrienos, enzimas proteolíticas, proteases e interleucinas. Os remodelamentos nasal e brônquico podem-se desenvolver simultaneamente e podem ser influenciados por fatores genéticos. A exposição alérgica persistente induz a hiperatividade nasal. Hiperplasia epitelial,

exsudação vascular e mucosa, exsudação de albumina, aumento da angiogênese, fibrose subepitelial e deposição de matriz extracelular ocorrem na mucosa sinusal. Outras modificações também são observadas: exsudação de proteínas plasmáticas, degradação protéica, incremento do metabolismo fibroblástico, hiperplasia de células mucosas e depósito de colágeno tipo I e III.

### **Sinéquias nasais**

Essa condição geralmente é uma conseqüência de trauma nasal iatrogênico. As pontes fibrosas de tecido conjuntivo obstruem o caminho para um *clearance* mucociliar adequado e predispõem a infecções recorrentes e prolongadas. Um número significativo de fibroblastos é visto na matriz extracelular.

### **Sinusite crônica sem pólipos**

O componente inflamatório é essencial nessa condição. A membrana basal apresenta um componente acentuado de espessamento e edema, hiperplasia de células mucosas, fibrose marcante (deposição de colágeno) e infiltrado de células mononucleares.

### **Sinusite crônica com pólipos**

Essa condição apresenta inflamação subepitelial grave, com edema maciço, fibrose da lâmina própria, degradação de glândulas e vasos e infiltração de eosinófilos e fibroblastos. Estudos recentes sugerem que a *mammaglobulina* pode contribuir para a formação de pólipos. Observam-se eosinófilos EG2+ ativados ao redor de vasos sanguíneos e glândulas em 80% dos pacientes com pólipos nasais.

### **Elemento celular: fibroblasto**

Os fibroblastos são essenciais no remodelamento tecidual. Eles são derivados de progenitores mesenquimais e são moduladores da resposta imune. A ativação fibroblástica (transformação de fibroblasto em miofibroblasto) é mediada por fatores de crescimento, sendo um evento significativo que induz todas as alterações da matriz extracelular. Muitos componentes da matriz extracelular incluem glicosaminoglicanos e glicoproteínas, as quais têm capacidade de manter e aumentar a inflamação.

Em pacientes com asma, os fibroblastos mantêm a inflamação inicial e a resposta antiviral promovendo a liberação de fatores de crescimento do endotélio vascular em condições de hipoxia. Em pacientes com sinusite crônica sem pólipos, proteases endógenas e exógenas promovem maturação, produção e proliferação de colágeno. Os fibroblastos aumentam a atividade de IL6, IL8 e fator de necrose tumoral (TNF). Um grande número de fibroblastos e a deposição de matriz extracelular induzem a formação e recorrência de pólipos nasais e observa-se um aumento do colágeno tipo I, II e V.

Todas as modificações na seqüência de cicatrização na mucosa da via aérea após cirurgia são expressões da complexidade do remodelamento tecidual e podem ser consideradas como fonte importante de informação para entendimento melhor do relacionamento complexo entre reações inflamatórias em tecidos acometidos por patologias ou danos e o metabolismo normal do fibroblasto na via aérea superior.

### **Leituras recomendadas**

1. Watelet J, Van Zele T et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodeling? *Allergy* 2006;61: 1249-1258.
2. Lim, Yune S.; Won,Tae-Bin, et al. Induction of airway remodeling of nasal mucosa by repetitive allergen challenge in a murine model of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 8(1):22-31.
3. Bousquet J, Jacquot W. Allergic Rhinitis. A disease remodeling the upper airways?. *J Allergy Clin Immunol* 2004 113(1):43-49.
4. Montero P, González A,Guidos G. La remodelación en el asma: Revisión de la literatura. *Rev Alerg Mex* 2003;L (1):22-24.
5. M.Silvestri, F.Sabatini, L. Scarso. Fluticasone Propionate Downregulates Nasal Fibroblast Functions Involved in Airway Inflammation and Remodeling. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 .128(1):51-58