

Aspectos Ultra-estruturais e Histológicos da Mucosa Respiratória na Rinossinusite Maxilar Crônica.

Ultrastructural and Histologic Aspects of Respiratory Mucosa in Chronic Maxillary Rhinosinusitis.

Lucas Gomes Patrocínio, José Antônio Patrocínio**.*

* Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

** Professor Titular e Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

Endereço para correspondência: José Antônio Patrocínio – Rua XV de Novembro, 327 / Aptº. 1600 – Centro – CEP: 38400-214 – Uberlândia /MG – Telefone/Fax: (34) 3215-1143 – E-mail: lucaspatrocinio@triang.com.br

Artigo recebido em 3 de outubro de 2001. Artigo aceito em 24 de outubro de 2001.

RESUMO

- Introdução:** Há anos a microscopia eletrônica (ME) vem sendo aplicada, clinicamente, com sucesso. Apesar disso, pouca atenção se tem dado aos aspectos ultra-estruturais da mucosa das vias aéreas superiores.
- Objetivo:** Avaliar aspectos ultra-estruturais e histológicos da túnica mucosa da concha nasal inferior e do seio maxilar em pacientes com rinossinusite maxilar crônica (RMC).
- Material e método:** Foram utilizados fragmentos da túnica mucosa respiratória do seio maxilar e da concha nasal inferior de 8 indivíduos, sendo 3 normais e 5 com RMC. Os fragmentos foram preparados para observação à ME e à microscopia óptica (MO). Foi realizada a caracterização histológica e o estudo morfométrico, ao nível ultra-estrutural e/ou histopatológico, considerando vários parâmetros qualitativos e semi-quantitativos.
- Resultados:** As alterações das túnicas mucosas observadas à ME foram inespecíficas e expressaram as conseqüências de uma irritação crônica do epitélio; houve variadas anormalidades estruturais e numéricas nos cílios, sem configurar um quadro clínico específico; comparadas com as dos indivíduos normais, as lesões inflamatórias dos seios maxilares foram no conjunto mais exuberantes; na concha nasal inferior, a fibrose foi expressivamente acentuada; a rinossinusite foi caracterizada pela mudança do predomínio do local de produção do muco, isto é, das glândulas da lâmina própria para as células secretoras do epitélio, além do aumento mais expressivo de muco com radicais ácidos. Por fim, a MO quando feita de modo quantitativo especialmente por meio de morfometria, permite uma avaliação mais abrangente das alterações da mucosa do seio maxilar e das conchas inferiores do que a ME.
- Unitermos:** mucosa nasal, microscopia óptica, microscopia eletrônica, rinossinusite crônica.

SUMMARY

- Introduction:** Electron microscopy (EM) has been clinically used with success, although few attention has been given in ultrastructural aspects of superior airways mucosa.
- Objective:** We aim to evaluate the ultrastructural and histologic aspects of the mucous membrane of inferior turbinate and maxillary sinus of patients with chronic maxillary rhinosinusitis (CMR). We used fragments of mucous membrane from inferior turbinate and maxillary sinus of 8 patients, being 3 normal and 5 with CMR. The fragments were prepared for EM and optic microscopy (OM) observation. Histologic characterization and morphometric study at ultrastructural and histopathological level were performed considering many qualitative and semi-quantitative parameters.
- Results:** The alterations of the mucous membrane observed in EM were unspecific and expressed the consequences of a chronic irritation; there were many structural and numeric abnormalities; comparing with the normal ones, the inflammatory lesions of the maxillary sinus were more important; in the inferior turbinate, the fibrosis was also more important; rhinosinusitis was characterized by the change in the site of mucous production, from the glands to the secretory cells. Finally, OM, when done by quantitative methods and morphometry, permits a wide evaluation of inferior turbinate and maxillary sinus mucous membrane rather than EM.
- Key words:** nasal mucosa, optic microscopy, electron microscopy, chronic rhinosinusitis.

INTRODUÇÃO

A túnica mucosa das fossas nasais e dos seios para nasais é ponto de interação entre o organismo e o meio ambiente. Nada mais natural que, na vigência da ação de agentes irritativos, ocorram mudanças significativas na sua estrutura causando alterações nas suas funções primárias de umidificação, depuração e aquecimento do ar inspirado¹.

Considerando que na nossa clínica diária nos deparamos com determinados casos de rinossinusite que não conseguimos resolver, apesar de usarmos todo o arsenal terapêutico, fomos levados a estudar mais profundamente esses casos.

Há anos a microscopia eletrônica (ME) vem sendo aplicada, clinicamente, com sucesso. A combinação da ME com a microscopia óptica (MO) na análise de biópsias é considerada um exame de rotina nos laboratórios dos Estados Unidos da América do Norte. Apesar disso, pouca atenção se tem dado aos aspectos ultra-estruturais da mucosa das vias aéreas superiores (VAS)².

Acreditamos que, com a quantificação dos parâmetros da MO, as possibilidades de interferência no curso das doenças aumentem. Na interação entre o cílio, o muco e a imunidade da mucosa está a chave da reação de defesa das vias aéreas. Com a compreensão deste processo poderemos entender melhor esta doença que há tempos vem conseguindo, em determinadas ocasiões, nos vencer, apesar de todo o nosso esforço, criando entre a população leiga o dito: "sinusite não tem cura".

O objetivo deste trabalho é avaliar aspectos ultra-estruturais e histológicos da túnica mucosa da concha nasal inferior e do seio maxilar em pacientes com rinossinusite maxilar crônica (RMC).

MATERIAL E MÉTODO

Material

Foram utilizados fragmentos da túnica mucosa respiratória do seio maxilar e do terço médio da concha nasal inferior de 8 indivíduos, sendo 3 normais e 5 com RMC (Tabela 1).

Os indivíduos foram selecionados no Ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética

Tabela 1. Caracterização dos casos e condições clínicas.

| Caso | Indivíduos | Idade | Sexo (anos) | Condições Clínicas |
|------|------------|-------|-------------|--------------------|
| 01 | JCD | 18 | M | NL |
| 02 | CRC | 50 | M | NL |
| 03 | GA | 26 | F | NL |
| 04 | VPG | 50 | M | SMC |
| 05 | JPG | 36 | M | SMC |
| 06 | CNC | 18 | M | SMC |
| 07 | RXP | 32 | M | SMC |
| 08 | LMC | 18 | F | SMC |

Legenda: NL = normal; RMC = rinossinusite maxilar crônica.

desta instituição e teve o consentimento por escrito de todos os indivíduos incluídos na pesquisa.

Método

1. Critérios de Seleção

A – Indivíduos normais

Foram considerados normais os indivíduos sem queixas referentes às vias respiratórias.

B – Indivíduos com RMC

Os critérios de inclusão foram: sensação de mau cheiro no nariz, catarro pós-nasal, rinossinusites agudas de repetição; radiografia de seios paranasais com velamento de seio maxilar uni ou bilateral; vários tratamentos clínicos sem resultado satisfatório; idade entre 15 e 50 anos.

Os critérios de exclusão foram: polipose nasal; rinite alérgica; paciente em imunoterapia; gravidez.

Todos os indivíduos foram submetidos a exame clínico e laboratorial pré-operatório de rotina e a radiografia de seios paranasais nas incidências: fronto-naso, nasomente, submento-vértice e perfil.

2. Obtenção dos fragmentos das túnicas mucosas

Para a obtenção dos fragmentos das túnicas mucosas utilizamos anestesia geral com intubação orotraqueal e infiltração local da mucosa nasal e do sulco gengivo-labial com solução de cloridrato de lidocaína a 2% + cloridrato de adrenalina 1:80.000.

A túnica mucosa do 1/3 médio da concha nasal inferior foi exposta com o auxílio do espéculo nasal e

removida por secção com tesoura de Knight; a mucosa do seio maxilar foi removida por descolamento, após acesso através de incisão no sulco gengivo-labial superior, elevação do retalho mucoperiosteal, trepanação da fossa canina e abertura do antro maxilar.

Os tecidos obtidos da concha nasal inferior e do seio maxilar de cada indivíduo foram preparados para exame ultra-estrutural e histológico.

3. Preparação dos tecidos

Parte dos fragmentos obtidos da túnica mucosa foi preparada para observação à ME e parte para observação à MO.

A – Preparação para ME

As peças foram imediatamente imersas e recortadas em fixador (aldeído glutárico a 2,5%, diluído em tampão fosfato 0,1M, pH 7,2).

Após 5 horas a 4°C neste fixador, as mucosas foram lavadas em tampão fosfato 0,1M, por 3 vezes, 10 minutos cada. Em seguida, fez-se a pós-fixação em tetróxido de ósmio a 1%, diluído em tampão fosfato 0,2M por 1,5 hora.

A seguir, fez-se a desidratação em álcool etílico, em concentrações crescentes por 5 minutos cada, e 3 vezes em álcool absoluto, 10 minutos cada. Passou-se em óxido de propileno 3 vezes, por 20 minutos cada, e após, foram imersas sucessivamente em misturas epóxi-óxido de propileno na proporção 1:1 e 2:1. Permaneceram por 12 horas em temperatura ambiente e em seguida 2 horas a 40°C. Substituiu-se esta mistura de impregnação por resina pura (epóxi), permanecendo a 60°C por 4 horas. Depois disso, fez-se inclusão e conseqüente polimerização a 60°C por 72 horas.

Os blocos foram aparados e retirados cortes semifinos de 0,5µm, que foram corados com azul de toluidina; fez-se uma avaliação do preparo dos blocos para a orientação na obtenção dos cortes ultrafinos, que foram realizados com espessura em torno de 60 a 90 nm utilizando-se um ultra-micrótomo Reichert Ultracut. Estes cortes foram coletados em grades de 300 MESH e impregnados com acetato de uranila por 10 minutos e citrato de chumbo por 5 minutos.

Os cortes foram observados ao ME em 109 Zeiss, com aceleração de voltagem de 50 KV e fotografadas as áreas desejadas (os negativos foram revelados, fixados e ampliados). As fotos foram secas e esmaltadas em esmaltadeiras.

B – Preparação para MO

A parte remanescente de cada fragmento de túnica mucosa foi fixada em formol a 10%, desidratada em soluções crescentes de álcool etílico e diafanizada em xilol, e posteriormente fundida para impregnação. Em seguida, foi feita inclusão do material em parafina a 56°C apropriadamente orientado para a realização dos cortes. Após seu resfriamento e solidificação, o bloco foi aparado com faca, dando-lhe a forma de retângulo, e identificado.

O micrótomo rotativo foi usado para a confecção de cortes do material com 5µm de espessura cada, que foram distendidos sobre lâminas à temperatura de 42°C; levou-se cada lâmina com o respectivo corte à estufa (56°C) para escorrer a parafina e aderí-la.

Os cortes assim obtidos de cada bloco foram distintamente corados pelos métodos:

- a) Hematoxilina-eosina (HE), para caracterizar morfológicamente a célula;
- b) Ácido periódico de Schiff (PAS), para detecção da presença de glicoproteínas (muco neutro);
- c) Alcian-Blue 2.5 (AB), para detecção de glicosaminoglicanos (muco ácido);

4. Avaliação da túnica mucosa ao nível ultra-estrutural e histopatológico

A – Parâmetros

Para a caracterização histológica ao nível ultra-estrutural (UE) e/ou histopatológico (HP) consideramos os seguintes parâmetros (entre parênteses as avaliações analisadas):

- a) Ao nível epitelial:
 - Hiperplasia: aumento em números das células cilíndricas (UE + HP);
 - Hipertrofia: aumento de volume das células cilíndricas (UE + HP);
 - Necrose (UE + HP);
 - Metaplasia escamosa: substituição do epitélio cilíndrico por células escamosas (UE + HP);
 - Atrofia (HP).

- b) Ao nível ciliar:

Tabela 2. Caracterização semi-quantitativa ultra-estrutural dos parâmetros morfológicos observados ao nível das mucosas do seio maxilar e da concha inferior em pacientes com RMC.

| Estrutural | Parâmetros | Seio Maxilar | Concha Inferior |
|---------------------------|----------------------|--------------|-----------------|
| Cílios | Aumento do número | ++ | 0 |
| | Redução do número | ++ | ++ |
| | Compostos | +++ | ++ |
| | Formas aberrantes | +++ | + |
| | Desarranjo espacial | +++ | + |
| | Atrofia | + | +++ |
| | Megacílios | + | +++ |
| Epitélio | Hiperplasia | +++ | ++ |
| | Hipertrofia | +++ | ++ |
| | Necrose | +++ | + |
| | Metaplasia escamosa | + | +++ |
| Lâmina Própria | Espessamento de MB | + | +++ |
| | Neoformação vascular | +++ | + |
| | Ectasia linfática | +++ | + |
| | Edema (intercelular) | +++ | + |
| | Fibrose | + | +++ |
| Glândulas Intraepiteliais | Números | +++ | ++ |
| | Aumento de secreção | +++ | + |
| | Números de grânulos | +++ | ++ |

Legenda: 0 = Ausente; + = Discreto; ++ = Moderado; +++ = Intenso; MB = Membrana basal.

- Alterações quantitativas: aumento do número (UE) e redução do número (UE);

- Alterações qualitativas: cílios compostos, formas aberrantes, desarranjo especial, atrofia e megacílios (UE).

c) Ao nível da lâmina própria:

Consideramos o fenômeno inflamatório caracterizado por:

- Alterações vasculares: neoformação vascular, ectasia linfática e edema (UE + HP);

- Infiltrado inflamatório: presença de linfócitos, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos (HP);

- Fibrose da lâmina própria (UE + HP);

- Espessamento da membrana basal (HP).

d) Ao nível das células secretoras (glândulas intraepiteliais):

- Aumento do número de células secretoras (UE+ HP);

- Aumento da secreção (UE + HP);

- Aumento do muco neutro intracelular (HP);

- Aumento do muco ácido intracelular (HP).

B – Avaliação em cruzes

Critério semi-quantitativo que utilizamos para comparar a magnitude das alterações das estruturas dos pacientes com RMC em relação aos normais. Assim temos: uma cruz (+), alteração discreta; duas cruzes (++) , alteração moderada; três cruzes (+++) , alteração intensa.

5. Avaliação morfométrica da túnica mucosa

No estudo morfométrico, analisamos parâmetros relacionados à produção de muco, bem como fenômenos proliferativos que caracterizam a reação inflamatória. Nas duas situações foram analisados 3 campos obtidos ao caso e os resultados apresentados representam as médias das três leituras para cada parâmetros em cada lâmina.

A – Avaliação de secreção de muco

Para este fim fez-se a contagem de pontos que cobrem as estruturas da concha nasal inferior e do seio

Tabela 3. Caracterização semi-quantitativa histopatológica dos parâmetros morfológicos observados ao nível das mucosas do seio maxilar e da concha inferior em pacientes com RMC.

| Estrutura | Parâmetros | Seio Maxilar | Concha Inferior |
|---------------------------|--------------------------------|--------------|-----------------|
| Epitélio | Hiperplasia | +++ | + |
| | Hipertrofia | +++ | + |
| | Necrose | +++ | + |
| | Metaplasia escamosa | + | +++ |
| | Atrofia | + | +++ |
| Glândulas Intraepiteliais | Número | +++ | ++ |
| | Secreção | +++ | + |
| | Muco ácido | +++ | ++ |
| | Muco neutro | +++ | ++ |
| Lâmina Própria | Espessamento de membrana basal | 0 | +++ |
| | Neoformação vascular | ++ | + |
| | Ectasia linfática | +++ | 0 |
| | Edema | +++ | + |
| | Infiltrado inflamatório | +++ | ++ |
| | Fibrose | + | ++ |

Legenda: 0 = Ausente; + = Discreto; ++ = Moderado; +++ = Intenso.

Tabela 4. Média do número de pontos à análise morfométrica dos diferentes constituintes da mucosa do seio maxilar de indivíduos normais e com RMC.

| Estrutura | Parâmetros | Normal | RMC |
|----------------|---------------------|--------|-------|
| Lâmina Própria | Glândulas | 10,91 | 8,79 |
| | Matriz extracelular | 16,83 | 18,60 |
| | Vasos | 12,99 | 8,43 |
| | Inflamatórios | 12,44 | 44,60 |
| Epitélio | Células ciliadas | 18,21 | 30,26 |
| | Muco PAS | 9,33 | 15,60 |
| | Muco AB | 1,44 | 10,49 |

Legenda: RMC = Rinossinusite maxilar crônica.

maxilar (“point counting”) com estimativa de erro inferior a 5%³. Num aumento de 40X e com ocular contendo uma grade de pontos (121 pontos) determinou-se a relação de pontos que incidem nas glândulas da lâmina própria e da matriz extra-celular. Este mesmo critério foi adotado para as medidas morfométricas do epitélio; a relação de pontos foi feita entre as células epiteliais ciliadas e as glândulas intra-epiteliais, utilizando agora uma objetiva de imersão (aumento de 100x).

B – Avaliação da reação inflamatória

No intuito de avaliar as diferenças morfométricas no processo inflamatório, realizou-se o mesmo procedimento anterior, considerando-se a densidade de vasos e infiltrado inflamatório, composto principalmente por linfócitos e macrófagos.

RESULTADOS

Os resultados dos estudos UE e HP estão apresentados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

A partir da contagem dos pontos, foram calculadas as médias dos vários parâmetros morfológicos nos indivíduos normais e nos portadores de RMC (Tabelas 4 e 5) e, então, elaborados quadros de variação proporcional dos constituintes entre estes dois grupos (Figuras 1 e 2).

DISCUSSÃO

Os resultados do estudo HP mostram que a túnica dos seios maxilares dos pacientes com RMC caracteriza-

Tabela 5. Média do número de pontos à análise morfométrica dos diferentes constituintes da mucosa da concha nasal inferior de indivíduos normais e com RMC.

| Estrutura | Parâmetros | Normal | RMC |
|----------------|---------------------|--------|--------|
| Lâmina Própria | Glândulas | 30,66 | 17,432 |
| | Matriz extracelular | 12,00 | 37,60 |
| | Vasos | 20,66 | 15,56 |
| | Inflamatórios | 24,64 | 39,13 |
| Epitélio | Células ciliadas | 20,71 | 25,6 |
| | Muco PAS | 11,99 | 12,93 |
| | MucoAB | 4,99 | 9,13 |

Legenda: RMC = Rinossinusite maxilar crônica.

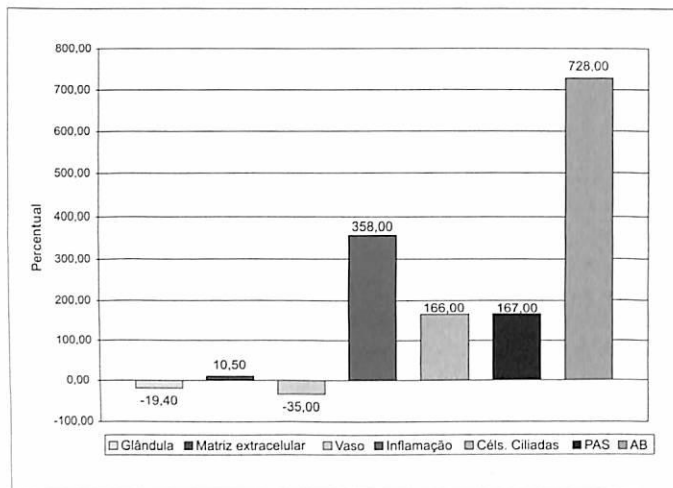


Figura 1. Variação proporcional dos constituintes do seio maxilar de pacientes com RMC em relação a indivíduos normais.

se morfologicamente, em relação aos dos normais, pela presença marcante de edema na lâmina própria com presença discreta de fibrose. Apresentou também proliferação vascular acompanhada de dilatação linfática exuberante e intenso infiltrado inflamatório. Ao nível epitelial predominaram a hiperplasia, a hipertrofia e a necrose. Nas conchas inferiores, as alterações diferiam pela discreta proliferação vascular na lâmina própria, ausência de ectasia linfática e marcante espessamento da membrana basal. No epitélio todos os parâmetros estudados apresentaram alterações; a hipertrofia e a necrose ocorreram em grau discreto; a atrofia e a metaplasia escamosa foram as alterações mais importantes.

Parâmetros morfológicos foram avaliados também por meio da morfometria. Encontramos algumas diferenças expressivas não só entre os grupos de pacientes, sem e com RMC, como também no local de onde as biópsias foram obtidas, ressaltando-se que todos os pacientes apresentavam-se clinicamente com os mesmos sinais e sintomas.

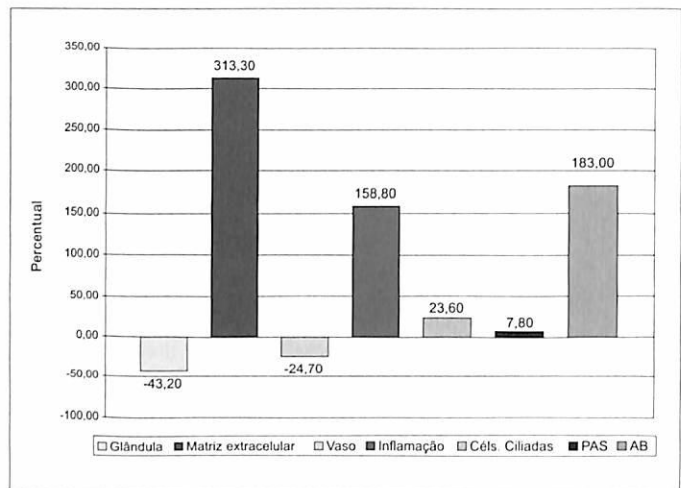


Figura 2. Variação proporcional dos constituintes da concha inferior de pacientes com RMC em relação a indivíduos normais.

Na túnica mucosa do seio maxilar de indivíduos com RMC, em relação à dos indivíduos normais (Figura 1), aconteceu diminuição de glândulas da lâmina própria (-19,4%) e vasos (-35,1%) e aumento de matriz extracelular (105%), infiltrado inflamatório (358%), células ciliadas do epitélio (166%), muco neutro (167%) e muco ácido (728%). Na concha inferior (Figura 2) notamos que houve, um comportamento qualitativo semelhante, porém diferente em quantidades; observamos diminuição de glândulas (-43,2%) e vasos (-24,7%) e um aumento de matriz extra-celular (313,3%), infiltrado inflamatório (158,8%), células ciliadas (23,6%), hipersecreção de muco neutro (7,8%) e o muco ácido (183%).

Ultraestruturalmente, as alterações epiteliais nos seios maxilares caracterizam-se por necrose do epitélio com regeneração celular inadequada para satisfazer as necessidades de proteção da membrana nasal, que assim ficou com extensas áreas desnudas. Ao nível ciliar observamos número moderado de elementos distribuídos ao logo

da superfície celular, porém ausentes ou diminuídos em outras células, de forma quase alternada. Individualmente, os cílios apresentaram envergaduras exuberantes com grande desarranjo especial do conjunto. Formas aberrantes foram freqüentes, com deleção de túbulos, presença de túbulos supranumerários, fusão ciliar para formar elementos compostos ou megacílios. A diminuição na quantidade de elementos foi moderada.

Evidenciou-se com destaque a presença de neoformação vascular na lâmina própria, ectasia de linfáticos e grande edema da mucosa, separando os elementos da matriz extracelular. Encontramos discreta fibrose na lâmina própria. Observamos mucosa constituída por grande número de células mucosas e ciliadas. Ambos componentes celulares, comparados aos espécimes normais anteriormente descritos, mostraram-se hiperplásicos e hipertróficos. As células mucosas achavam-se abarrotadas de grânulos mucosos, justapondo-se lado a lado a outras, contendo grande número de cílios. Em outras áreas, a mucosa perdia sua integridade pela presença de necrose celular, ao lado de descamação importante das células epiteliais ciliadas. Fenômenos de regeneração foram incompletos, deixando desnudas extensas áreas da membrana, facilitando, portanto, ação contínua de agentes irritantes perpetuadores do processo inflamatório. Nas conchas inferiores, ultraestruturalmente, a proliferação vascular e a ectasia linfática na lâmina própria se fizeram presentes, porém de forma discreta, e o edema, também discreto, foi predominantemente intercelular. As alterações ciliares quantitativas ocorreram com diminuição moderada dos elementos. Do ponto de vista qualitativo, predominaram os megacílios e a atrofia, estando menos freqüentes os elementos supra ou infranumerários. Outras características foram discretas como perda de orientação espacial. Outro parâmetro morfológico no grupo foi o aparecimento da fibrose; células escamosas substituem grande número de células mucosas e ciliadas, marcando conjuntamente com aparecimento de fibrose na lâmina própria, o início da atrofia das conchas. Em resumo, o grupo caracterizou-se pelo espessamento da membrana basal, atrofia ciliar, metaplasia escamosa e fibrose exuberante na lâmina própria.

É evidente que um aumento da produção de muco, com uma diminuição das células responsáveis pelo transporte (células ciliadas), condiciona uma estase do muco, com retardo na remoção do material depositado nas vias aéreas. Este retardo na remoção leva a um aumento do tempo de permanência do mesmo em contato com o epitélio, aumentando a toxicidade dos poluentes. Assim sendo, um aumento de células produtoras de muco no epitélio respiratório significa que o mesmo foi exposto cronicamente a uma agressão⁴.

A chegada de poluentes, alérgenos e outros

patógenos condiciona uma reação inflamatória na mucosa. Esta inflamação leva à liberação de substâncias e mediadores por parte das células tecidos envolvidos neste processo, que podem levar a duas situações. Em uma condição, temos que a liberação de enzimas proteolíticas por parte das células inflamatórias excede à capacidade de reposição da matriz de sustentação do tecido conjuntivo frouxo presente nas VAS, habitualmente. Segundo, da interação de mediadores celulares que estimulam a produção de colágeno ao nível da mucosa, que excede a capacidade de degradação desta proteína por parte dos mecanismos reguladores. Como consequência desta situação, temos uma cicatrização progressiva da mucosa, comprometendo toda sua ação protetora⁵.

A reação tecidual em que predomina o edema e a dilatação linfática provavelmente seja a causa do edema presente na lâmina própria e explique a coriza crônica nas sinusopatias maxilares. Na concha inferior, embora também predomine a fase edematosa, não observamos dilatação dos linfáticos, porém a intensidade do edema presente foi localizada pela ME em posição intercelular.

Analisando os resultados como um todo, outra característica é a nítida diferença entre as reações teciduais nas conchas inferiores e nos seios maxilares em pacientes que clinicamente estariam na mesma fase de sinais e sintomas, ou seja, de atividade da doença. E ao que também se deve fazer menção é que alguns pacientes podem apresentar no mesmo material de biópsia, diferentes fases da reação inflamatória.

Ficou demarcada uma fibrose discreta na túnica mucosa dos seios maxilares e uma máxima na das conchas inferiores, trazendo eventualmente importantes implicações quanto às medidas terapêuticas e prognóstico dos pacientes. Ainda convém ressaltar que nas conchas inferiores destaca-se o espessamento da membrana basal, muito bem evidenciado à ME.

Sabe-se que o paciente com rinossinusite crônica tem aumento de secreção nasal. Notamos nos estudos que este aumento de secreção se deve graças ao epitélio, porque houve uma diminuição do número de glândulas (Figuras 1 e 2), conseqüente à diminuição do número de vasos. Acontece, portanto, uma alteração na quantidade e no tipo de muco, aumentando o muco ácido. Daí perguntamos se devemos associar no tratamento da rinossinusite, além de antibióticos, hidratação e mucolítico na tentativa de facilitar o transporte mucociliar. Novos estudos devem ser realizados neste sentido.

O estudo ultra-estrutural da túnica mucosa (conchas inferiores + seios maxilares) merece alguns comentários à parte. Embora tenhamos arrolado no protocolo quase todos os

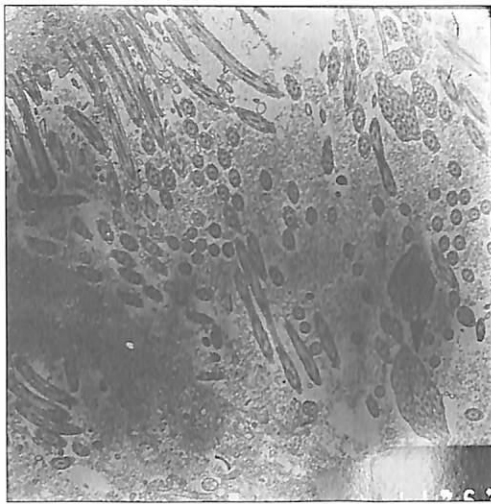


Figura 3. Mucosa da concha inferior de paciente com RMC mostrando alterações ciliares múltiplas (X 9500).



Figura 4. Mucosa de seio maxilar de paciente sem doença clínica de trato respiratório superior apresentando anomalias ciliares diversas (X 9500).

parâmetros morfológicos utilizados no estudo da MO (Tabelas 2 e 3), verificamos grande limitação na avaliação das reações teciduais como um todo. Elas foram, outrossim, importantes no estudo subcelular individual, e importantíssimas, como discutiremos a seguir, no estudo do aparelho ciliar.

Nos estudos UE dos cílios respiratórios humanos vimos que eles são constituídos por um sistema de microtúbulos organizados simetricamente com uma camada externa em forma de anel, composta de 9 pares periféricos e 2 pares isolados centrais. Os pares de microtúbulos da camada externa apresentam pequenos prolongamentos chamados de braços, compostos por uma proteína chamada dineína, enquanto que pequenos prolongamentos radiais de nexina são vistos distribuídos de forma radial e circunferencial. Defeitos ciliares inespecíficos são observados em muitos pacientes com infecções respiratórias. Com infecções respiratórias recorrentes, defeitos ciliares incluem deleção de túbulos e presença de túbulos supranumerários, além de fusão de cílios para formar elementos compostos ou megacílios (Figuras 3).

HOWELL et al. (1980)⁶ encontraram na mucosa com infecção crônica do seio maxilar de um menino de 12 anos: prevalência de configuração ciliar normal; ausência de braços de dineína nos microtúbulos periféricos duplos numa grande proporção de cílios; deleção tanto do par central quanto do periférico de microtúbulos de alguns cílios. Entre os mais recentemente reconhecidos grupos de doenças humanas que causam anormalidades ciliares estão as síndromes dos cílios imóveis (discinesia ciliar primária)^{7,8}. São caracterizadas por defeitos relativamente específicos e geneticamente determinados dos cílios. A mais conhecida de todas é a síndrome de Kartagener⁹. À ausência dos

braços de dineína tem sido unanimemente aceita como anormalidade de base responsável pela tríade de sintomas da síndrome. Outros autores, estudando biópsias de mucosa nasal à ME de pacientes com síndrome de Kartagener, bronquites e bronquiectasias crônicas inespecíficas, verificaram em todos os espécimes, cílios anormais com rede de microtúbulos altamente desorganizada e uma persistente ausência de braços de dineína; desta forma, ampliou-se a gama de doenças que podem cursar com a discinesia ciliar primária^{10,11}.

Nossos resultados mostram as mesmas alterações morfológicas qualitativas e quantitativas, conforme anteriormente demonstrado na literatura¹²⁻¹⁵. Contudo, elas diferem de acordo com fase da reação tecidual vigente e quanto ao local estudado, seios maxilares ou conchas inferiores. Como podemos notar no perfil das lesões inflamatórias observadas, entre o seio maxilar e a concha há uma diferença quantitativa. No primeiro, as lesões inflamatórias são mais exuberantes, enquanto que na concha inferior as diferenças entre pacientes com RMC e controle são menos marcantes. Este achado sugere que a túnica mucosa das fossas nasais é um sítio mais adaptado às agressões normais do meio ambiente. As implicações resultantes destas observações indicam que critérios ultra-estruturais para valorização das anormalidades ciliares em doentes devem ser criteriosamente investigados, correlacionados com a MO e eventualmente com emprego de métodos morfométricos. Os critérios devem tomar em consideração que vias aéreas normais podem exibir até 10% de cílios anômalos, o que foi também por nós constatado em alguns pacientes (Figura 4). Além disso, pacientes com doenças pulmonares crônicas ou recorrentes podem ter em torno de 30% de cílios exibindo variadas

anormalidades estruturais que, todavia, ocorrem esporadicamente e não exibem padrão constante.

Ficamos com a impressão que a MO quando feita de modo quantitativo especialmente por meio de morfometria, permite uma avaliação mais abrangente das alterações da mucosa do seio maxilar e das conchas inferiores do que a ME.

Contudo no futuro, seria importante observar um número maior de pacientes, incluindo coleta de muco para estudo bioquímico e imunológico, estabelecendo uma classificação definitiva para uso universal de clínicos e patologistas.

CONCLUSÃO

Da avaliação ultra-estrutural e histológica comparativa da túnica mucosa da concha inferior e do seio maxilar de indivíduos portadores de RMC e de indivíduos normais, podemos concluir que:

1. As alterações das túnicas mucosas observadas à ME foram inespecíficas e expressaram as conseqüências de uma irritação crônica do epitélio; houve várias anormalidades estruturais e numéricas nos cílios sem configurar um quadro clínico específico;

2. As lesões inflamatórias observadas diferiram quantitativamente entre o seio maxilar e a concha nasal inferior; comparadas com as dos normais, as dos seios maxilares foram no conjunto mais exuberantes; na concha nasal inferior, a fibrose foi expressivamente acentuada;

3. O estudo morfométrico permitiu uma avaliação específica; a rinosinusite foi caracterizada pela mudança do predomínio do local de produção do muco, isto é, das glândulas da lâmina própria para as células secretoras do epitélio, além do aumento da quantidade dos diferentes tipos de muco secretado, sendo mais expressivo o aumento do muco com radicais ácidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOYSEN, M. The surface structure of the human nasal mucosa. I. Ciliated and metaplastic epithelium in normal individuals. A correletade study by scanning/transmission electron and light microscopy. Virch. Arch. Cell. Pathol., 40: 279-94, 1982.
2. JAHNKE, V. Electron microscopy in rhinology. Rhinology, 23 (3): 173-9, 1985.
3. WEIBEL, E. R. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. Lab Invest., 12: 131-5, 1963.
4. DUDLEY, J. P.; WELCH, M. J.; CAREY, J. M.; STIEHM, E. R.; SODERBERGWARNER, M. Scanning electron microscopic demonstration of goblet cell discharge and mucous layer on nasal ciliated respiratory epithelium. Otolaryngol. Head Neck Surg., 88: 439-41, 1980.
5. TOSKALA, E.; NUUTINEN, J.; RAUTAINEN, M. Scanning electron microscopy findings of human respiratory cilia in chronic sinusitis and in recurrent respiratory infections. J. Laryngol. Otol., 109 (6): 509-14, 1995.
6. HOWELL, S. T.; SCHOCHET, S. S.; GOLDMAN, A. S. Ultrastructural defects of respiratory tract cilia associated with chronic infections. Arch. Pathol. Lab. Med., 104: 52-5, 1980.
7. AFZELIUS, B. A. A human syndrome caused by immotile cilia. Science, 193: 317-9, 1976.
8. JORISSEN, M.; BERTRAND, B.; ELOY, P. Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses. Acta Otorhinolaryngol Belg, 51 (4): 353-66, 1997.
9. KARTAGENER, M. Zur pathogenese der bronchiektasien. I Mitteilung: Bronchiektasien bei situs viscerum inversus. Betr Klin Tuberk, 83: 498-501, 1933.
10. SCHIDLOW, D. V. Primary ciliary dyskinesia (the immotile cilia syndrome). Ann Allergy, 73 (6): 457-68, 1994.
11. TURNER, J. A.; CORKEY, C. W.; LEE, J. Y. et al. Clinical expressions of immotile cilia syndrome. Pediatrics, 67: 805-10, 1981. OKUDA, M.; KANDA, T. Scanning electron microscopy of nasal mucous membrane. Acta Otolaryngol., 76: 283-94, 1973.
12. MYGIND, N.; WINTHER, B. Light and scanning electron microscopy of the nasal mucosa. Acta Otorhinolaryngol. (Belg.), 33:591-602, 1979.
13. AL-RAWI, M. M.; EDELSTEIN, D. R.; ERLANDSON, R. A. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. Laryngoscope, 108 (12): 1816-23, 1998.
14. DAVIS, A. E.; SMALLMAN, L. A. An ultrastructural study of the mucosal surface of the human inferior concha. I. Normal appearances. J. Anat., 161:61-71, 1988.
15. SANCHEZ-FERNANDEZ, J. M.; RIVERA-POMAR, J. M.; MACIAS, J. A. Scanning and transmission electron microscopy study of maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord), 104 (1): 45-53, 1983.