

IEDA MILLAS

**PESQUISA DA PRESENÇA DE RECEPTORES PARA
ESTRÓGENO TIPOS ALFA E BETA NA MUCOSA DE
CONCHAS NASAIS INFERIORES ATRAVÉS DE
MÉTODO IMUNO-HISTOQUÍMICO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São
Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina

Área de concentração: Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Lutaif Dolci

SÃO PAULO

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Millas, Ieda

Pesquisa da presença de receptores alfa e beta para estrógeno na mucosa de conchas nasais inferiores através de método imunohistoquímico./ Ieda Millas. São Paulo, 2006.

Tese de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de pós-graduação em Medicina.

Área de Concentração: Otorrinolaringologia

Orientador: José Eduardo Lutaif Dolci

1. Rinite 2. Mucosa nasal 3. Imunohistoquímica/métodos
4. Hormônios 5. Receptores estrogênicos

BC-FCMSCSP/14/2006

DEDICATÓRIA

Ao Mauro, meu esposo, de quem tantas horas foram subtraídas para que chegássemos a este resultado, sempre apoiando-me incondicionalmente

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Eduardo Lutaif Dolci, por seus ensinamentos, amizade e auxílio nesta tese; além de seu exemplo de vida no que diz respeito à ética, sabedoria e dedicação ao próximo.

Ao Professor Doutor Henrique Olavo de Olival Costa, pela amizade e dedicação ao programa de pós-graduação.

À Professora Doutora Élia Garcia Caldini, pelo estímulo e ensinamentos sobre método científico.

À Professora Doutora Lenira Rocha Meceles, cujo auxílio foi fundamental na análise histopatológica das amostras. Sua dedicação foi indispensável para realização desse estudo.

Ao José Francisco Martins (Chico) do Departamento de Patologia, cujo primor, na técnica de coloração das amostras analisadas, reflete sua capacidade e seu profissionalismo.

Aos residentes do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pelos importantes auxílios prestados a essa pesquisa.

Aos demais professores, colegas e funcionários do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, por seus ensinamentos e apoio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa casa de São Paulo e à Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, que me acolheram de braços abertos.

À CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pela contribuição financeira, incentivo fundamental durante o período de pós-graduação.

Ao Fundo de Amparo a Pesquisa (FAP) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo que tornou viável a realização deste estudo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

-	-	negativo
+	-	positivo
°C	-	Graus Celsius
ACO	-	Anticoncepcional hormonal oral
BSA	-	“Bovine soroalbumin” (Soroalbumina bovina)
DAB	-	“Diaminobenzidine 3-tetradihidrocloreto” (3-tetrahidrocloreto de diaminobenzidina)
DNA	-	“Deoxyribonucleic acid” (Ácido desoxirribonucléico)
DNAc	-	“Deoxyribonucleic acid complementary” Ácido desoxirribonucléico complementar
ERE	-	Elementos de resposta aos estrógenos
GH	-	“Growth hormone” (Hormônio do crescimento humano)
IGF	-	“Insulin growth factor” (Fator do crescimento insulino-like)
LSAB	-	“Labeled streptavidin-biotin complex” (Complexo streptavidina-biotina)
M/l	-	Molar por litro
ml	-	Mililitro
ON	-	Óxido nítrico
PBS	-	“Phosphate-buffered saline” (Solução salina tamponada fosfatada)
PCR	-	“Polymerase chain reaction” (Reação em cadeia da polimerase)
PGH	-	“Placental growth hormone” (Hormônio do crescimento placentário)
pH	-	Potencial hidrogeniônico
RE	-	Receptor para estrógeno
RENA	-	Rinite eosinofílica não-alérgica
RE α	-	Receptor para estrógeno tipo alfa
RE β	-	Receptor para estrógeno tipo beta
RNA _m	-	“Ribonucleic acid messenger” (Ácido ribonucléico mensageiro)
RT-PCR	-	“Reverse-transcription polymerase chain reaction” (Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa)
TRH	-	Terapia de reposição hormonal
μ m	-	Micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
1.1	Objetivo	11
1.2	Revisão da Literatura	11
1.2.1	Estudos e xperimentais.....	11
1.2.2	Estudos clínicos em humanos	13
1.2.3	Estudos laboratoriais em humanos.....	19
1.2.4	Receptores de estrógeno	26
2	MATERIAL E MÉTODOS	34
3	RESULTADOS	40
4	DISCUSSÃO.....	47
5	CONCLUSÃO.....	55
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
	FONTES CONSULTADAS	63
	RESUMO.....	64
	ABSTRACT.....	66

1 INTRODUÇÃO

A rinite é definida como inflamação da mucosa nasal, caracterizada por sintomas como prurido, rinorréia e/ou congestão nasal. As inflamações nasais crônicas sem causa alérgica são denominadas de rinite não-alérgica. A rinite está associada a uma das mais significativas causas de morbidade no mundo, pois seus sintomas afetam a qualidade de vida ocasionando distúrbios como respiração oral, rinosinusites, uso de descongestionantes e diminuição da qualidade de vida por cefaléia, diminuição da capacidade de concentração e sonolência diurna (Ellegard, 2003).

A incidência de rinite não-alérgica varia de 17 até 52% na literatura, sendo que 58 a 74% dos casos ocorrem em mulheres. Sua classificação pode ser baseada nas características nasais citológicas inflamatórias: rinite perene inflamatória não-alérgica, rinite não-alérgica e não-inflamatória e rinite associada a alterações anatômicas; ou na etiologia ou associação com doenças sistêmicas: rinite medicamentosa; atrófica; ocupacional; associada a polipose, doenças granulomatosas ou vasculites e condições metabólicas. Por exemplo, a rinite induzida por estrógeno pode ser classificada como metabólica, não-inflamatória e não-alérgica (Settipane, Lieberman, 2001).

Segundo Scadding em 2001, a rinite não-alérgica é classificada em: infecciosa (viral e bacteriana), ocupacional, induzida por drogas, hormonal, rinite eosinofílica não-alérgica (RENA), emocional, atrófica, alimentar, e associada a refluxo gástrico. A rinite hormonal compreende sintomas nasais que ocorrem mais comumente na gravidez, podendo ocorrer também na puberdade e durante o ciclo menstrual ou estar associada ao uso de anticoncepcionais hormonais.

Garay (2004) publica um artigo sobre os mecanismos da rinite perene não-infecciosa e não-alérgica, a qual é uma doença heterogênea caracterizada por hiperreatividade nasal que resulta em sintomas como obstrução nasal, rinorréia e espirros, freqüentemente indistinguível dos sintomas de rinite alérgica. O diagnóstico dessa

afecção é suspeitado naqueles pacientes com sintomas nasais e testes alérgicos negativos além da exclusão da possibilidade de infecção ou quaisquer distúrbios anatômicos ou clínicos que afetem o nariz. O autor divide esta afecção em dois grandes grupos: rinite induzida por drogas e síndrome da rinite não-alérgica com eosinofilia. A rinite associada ao uso de anticoncepcionais hormonais é classificada como um dos tipos de rinite induzida por drogas, a qual possui basicamente dois mecanismos fisiopatogênicos: inflamação local e ação neurogênica.

Este mesmo autor realça também que estudos neuroanatômicos têm mostrado que o nariz possui inervação pelos sistemas sensorial, parassimpático/colinérgico e simpático/adrenérgico; e estudos imunohistoquímicos demonstram que os neurônios adrenérgicos contêm norepinefrina e neuropeptídeo Y, um potente vasoconstrictor que amplifica os efeitos da norepinefrina e também modula a transmissão colinérgica em nervos pós-ganglionares. Com isso, sabe-se que a mucosa nasal sofre influência de uma complexa rede interativa de neuropeptídeos, mediadores alérgicos e inflamatórios, além de hormônios.

A associação entre o estrógeno e atividade colinérgica nasal, por exemplo, foi sugerida em estudos como de Konno et al (1986), onde se observou um aumento na densidade de receptores colinérgicos muscarínicos (estimulam a secreção nasal) em cobaias submetidas ao hiperestrogenismo. Nesse mesmo ano, Mabry et al sugere que os sintomas nasais durante a gravidez são ocasionados por aumento da atividade colinérgica; Hamano et al (1998a e 1998b), através de estudo laboratorial, observam aumento na densidade de receptores muscarínicos e diminuição dos receptores alfa-adrenérgicos em mucosa nasal de gestantes.

A denominada rinite gravídica ou gestacional apresenta diversas publicações na literatura médica. Lippincott, Amedee (1999), publicaram um artigo de revisão de

literatura sobre alterações otorrinolaringológicas durante a gravidez, onde a rinite gestacional foi considerada uma das afecções mais importantes devido ao grande número de relatos publicados. Segundo Ellegard (2004), essa porcentagem gira em torno de 30% das gestantes.

Assim, correlações entre alterações hormonais e nasais têm sido observadas desde Hipócrates, o qual relatava que durante a menstruação ou gravidez a mucosa nasal fica mais edemaciada, e que a epistaxe é mais severa e freqüente durante a gravidez, o período menstrual e a puberdade (Armengot et al, 1990a).

A rinite hormonal tem sido descrita na literatura através de estudos clínicos onde se observa a associação entre sintomas nasais como obstrução e coriza, e alterações hormonais em determinadas situações como na gravidez, com o uso de anticoncepcionais hormonais, e variações no ciclo menstrual. Porém, apesar de diversas evidências clínicas observadas, a relação entre hormônios e alterações nasais ainda não foi efetivamente confirmada por estudos científicos.

O principal hormônio descrito na literatura em associação com as afecções nasais é o estrógeno, que é fisiologicamente produzido em homens e mulheres, onde desempenha suas diversas funções, regulando também a expressão da progesterona em mulheres Lippincott, Amedee (1999).

No século 19 surgiram os primeiros relatos sobre a associação entre sintomas nasais e alterações hormonais, quando Bresgen em 1881 apud Ellegard, 2003 descreveu um caso de mulher portadora de ozena com piora do quadro durante a menstruação. A influência hormonal sobre os sintomas nasais também foi relatada por Mackenzie em 1898, apud Mabry, 1986 e Ellegard, 2003, que descreveu que a mucosa nasal apresentava variações morfofuncionais de forma reflexa durante o ciclo menstrual e a gravidez.

Já no século 20, Mortimer et al (1936) estudaram a presença de edema perivascular em mucosa nasal de macacos (machos e fêmeas) após administração de estrógeno, e, em 1937, os mesmos autores apud Bernheimer, Soskin 1942, descreviam o uso de estrógeno tópico em mucosa nasal no tratamento de pacientes com rinite atrófica. Em 1942, Bernheimer, Soskin, analisaram o mecanismo do efeito local do estrógeno na mucosa nasal no tratamento de pacientes com rinite atrófica. O estudo foi baseado nas evidências clínicas de congestão nasal e aumento da atividade secretora em situações de hiperestrogenismo. Os autores utilizaram solução tópica de estrógeno na mucosa nasal de pacientes com rinite atrófica primária (ozena) e observaram através do exame físico e de estudo hormonal, uma ação local do estrógeno, relacionada à vasodilatação. Em 1956, Henderson, estudou as alterações citológicas das secreções nasais e vaginais em diferentes fases do ciclo menstrual e verifica que o muco nasal sofre mudanças semelhantes ao muco cérvico-vaginal de acordo com as mudanças hormonais. Em 1961, Taylor realizou estudos experimentais em cobaias (ratos e coelhos) para avaliar a atividade hormonal na mucosa nasal, administrando estrógeno sistêmico e realizando a seguir estudo histológico da mucosa nasal, comparando com grupos controles de cobaias ooforectomizadas e orquidectomizadas; com isso, observou influência significativa do estrógeno na mucosa nasal principalmente quanto a vasodilatação e ao aumento da vascularização local, ao passo que a progesterona não teve efeito significativo. Helmy et al (1975), detectou através de estudo histoquímico experimental em porcos da guiné, que o estrógeno na mucosa nasal provoca hiperplasia glandular, aumento da desidrogenase succínica (maior atividade metabólica) e de fosfatase ácida (maior atividade fagocítica) e alcalina (maior atividade secretória).

Na mucosa nasal de humanos, estudos mostram que o estrógeno provoca alterações morfológicas e histológicas, cuja intensidade é variável conforme a receptividade do tecido. Essas alterações consistem em: metaplasia escamosa do epitélio, infiltração celular linfocitária, aumento da vascularização e hiperplasia glandular (Topozada et al, 1984). Contudo, até hoje existem poucos estudos explicando exatamente os mecanismos fisiopatológicos da rinite induzida por hormônios.

Muitos aspectos do desenvolvimento, diferenciação e homeostase do organismo humano são regulados por hormônios e moléculas sinalizadoras que controlam a expressão gênica por ligação com receptores protéicos nucleares, os quais são fatores transcricionais ativados por ligação específica, que regulam a expressão de genes-alvo (Kuiper et al, 1996).

O estrógeno faz parte da família dos hormônios esteroidais e está associado com a reprodução feminina. É sintetizado principalmente pelos ovários e testículos, mas também em tecidos periféricos através da reação enzimática de aromatização dos andrógenos (Darnell, 1995). Recentemente, têm-se analisado importantes efeitos do estrógeno no sistema reprodutivo masculino e em um número significativo de tecidos não associados à reprodução tais como: ossos; sistemas cardiovasculares, gastrintestinais, imunológicos e sistema nervoso central. Existe um grande número de doenças associadas a mudanças na produção de estrógeno e/ou à resposta celular hormonal tais como: osteoporose, câncer de mama, endométrio e próstata e aterosclerose (Enmark, Gustafsson, 1999).

O estrógeno é um hormônio reconhecidamente responsável pelo crescimento e diferenciação celulares tanto em órgãos reprodutivos como nos demais. Observa-se, por exemplo, que nas mulheres menopausadas sem uso de terapia de reposição

hormonal, as mucosas exibem uma característica atrófica (Caruso et al, 2003). As gengivas de mulheres com deficiência hormonal sangram com maior facilidade, a pele de maneira geral torna-se mais delgada devido à perda de colágeno, retornando às características normais após terapia de reposição hormonal; além disso, a epistaxe recorrente também é observada com mais frequência nessas mulheres, onde ocorre atrofia mucosa na região do plexo de Kiesselback, a qual regride após administração de estrógeno tópico. Portanto, a mucosa nasal reage de forma similar a demais mucosas do organismo em relação ao estrógeno (Nappi et al, 2003).

Para que o estrógeno desempenhe suas diversas funções na regulação do metabolismo celular em diferentes tecidos, é necessária a presença de receptores celulares intranucleares protéicos específicos (Kuiper et al, 1996). Os receptores para estrógeno pertencem à superfamília dos receptores nucleares para fatores de transcrição. A ligação do estrógeno com seu receptor depende de fatores co-ativadores que auxiliam na ação dos receptores sobre o DNA celular, e co-repressores que dificultam-na. Após essa interação, os receptores para estrógeno (RE) passam de monômeros a dímeros e acoplam-se em regiões específicas do DNA celular, onde ocorre a transcrição ou não de genes envolvidos na divisão, diferenciação, homeostase e metabolismo celular (Pavao, Traish, 2001).

Em 1986, Green et al descobriu através da técnica de clonagem do ácido desoxirribonucléico complementar (DNAC) o primeiro receptor de estrógeno que foi denominado de RE α . Após 20 anos, em 1996, pela mesma técnica de clonagem do DNAC dos RE, foi descoberto um segundo receptor para estrógeno denominado RE β (Kuiper et al, 1996). Assim, vários estudos seguiram-se a respeito da existência dessas duas isoformas de receptores de estrógeno com

alta afinidade e especificidade em humanos, cujo fenômeno possibilita a ação seletiva do hormônio em diferentes tecidos (Kuiper et al, 1996, Mosselman et al, 1996, Paech et al, 1997).

Molteni et al (1981) localizaram receptores de estrógeno em tecidos normais e neoplásicos de cabeça e pescoço, encontrando-os em concentrações significativas nos seguintes tecidos: carcinoma papilar de tireóide, tireóide normal, glândulas parótidas e submandibulares normais, adenoma pleomórfico de parótida, mucosas saudáveis de assoalho de boca e nariz, carcinoma de células escamosas de assoalho de boca e de maxila.

Em 1986, Wilson et al realizam um estudo através de análise bioquímica e imuno-histoquímica de conchas nasais de pacientes portadores de rinite crônica, para pesquisa de receptores de estrógeno e progesterona. A análise bioquímica detecta 50% de atividade de receptores de estrógeno (homens e mulheres) e 18% de atividade de receptores de progesterona (apenas em mulheres), sem associação com atopia, paridade, status menstrual ou uso de contraceptivos orais. Porém, todas as amostras foram negativas com estudo imuno-histoquímico. Não houve correlação entre a presença de receptores de estrógeno no estudo bioquímico e alterações histológicas. O uso de contraceptivos orais mostrou aumento da vascularização em conchas nasais com vários graus de infiltrado inflamatório crônico. Os autores também postulam a presença de receptores de estrógeno em células endoteliais, devido às alterações vasculares observadas. Portanto, concluem que ainda há incertezas a respeito da influência de hormônios sexuais na mucosa nasal.

No ano de 1997, Paulsson et al, publicam um trabalho que foi sub-dividido em três estudos: o primeiro avaliando o pico expiratório nasal em diferentes fases do ciclo menstrual em mulheres com ciclos regulares, sem histórico de alergia ou uso de

anticoncepcionais hormonais; o segundo através da análise por rinometria acústica concomitante a dosagens dos níveis séricos de estrógeno e progesterona; no terceiro estudo, pesquisaram-se a presença de receptores de estrógeno e progesterona pela técnica de imuno-histoquímica em material extraído por biopsias de mucosas de conchas nasais inferiores. Os autores não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à obstrução nasal nas diferentes fases do ciclo menstrual, além disso, as pesquisas de receptores de estrógeno e progesterona na mucosa nasal através de imuno-histoquímica, foram negativas.

Bowser, Riederer (2001), realizam estudo imuno-histoquímico, para detecção de receptores (não específicos) de estrógeno e progesterona, em conchas nasais inferiores (material parafinado) de 40 mulheres com sintomas nasais durante a gestação ou o uso de anticoncepcionais hormonais. Os autores encontram receptores de progesterona nos núcleos dos fibroblastos e receptores de estrógeno no citoplasma celular de glândulas serosas e ductos glandulares.

A presença de receptores para estrógeno (não específicos) em mucosa de conchas nasais inferiores humanas também foi detectada em pacientes com rinopatia crônica, através de método imuno-histoquímico como demonstra Balbani (2001) em sua tese de doutorado. Nesse estudo foram analisadas Mucosas de conchas nasais inferiores de 10 pacientes do sexo masculino e 10 do sexo feminino, portadores de rinopatia crônica, através de estudo imuno-histoquímico para receptores de estrógeno. Nesse estudo, os RE foram encontrados no citoplasma de células glandulares da lâmina própria de mucosas de conchas nasais inferiores em 60% dos pacientes do sexo masculino e em nenhum paciente do sexo feminino.

Shirasaki et al (2004), pesquisaram através de imuno-histoquímica e reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) a expressão e

localização de receptores para estrógeno em conchas nasais inferiores de sete pacientes portadores de rinite hipertrófica rebelde a tratamentos clínicos, sendo três deles comprovadamente alérgicos. Os autores realçam que a congestão nasal durante a gestação é um fenômeno bem conhecido que ocorre em cerca de 30% das mulheres na segunda metade da gravidez. Entretanto, as células-alvo e o mecanismo exato de ação dos hormônios sexuais ainda permanecem incertos. Por RT-PCR o RE α foi detectado em todas as amostras avaliadas e o RE β em 71% das amostras. Por método imuno-histoquímico, o RE α foi detectado em todos os casos analisados presentes no núcleo de células intersticiais (mastócitos), e no citoplasma de algumas células epiteliais; já o RE β foi detectado no núcleo de células do epitélio glandular da lâmina própria. Ainda não está claro se as alterações no epitélio nasal são devidas a efeito hormonal direto, mediado pelos seus receptores. Esses autores concluíram que o papel dos RE no trato aéreo superior ainda não está bem definido, e estudos futuros mais específicos sobre a identidade e distribuição dos receptores hormonais na mucosa nasal auxiliarão no entendimento da função dos hormônios sexuais nas doenças do trato aéreo superior como as rinites alérgicas e não-alérgicas.

1.1 Objetivo

Assim, esse trabalho tem como objetivo a pesquisa da presença, através de método estudo imuno-histoquímico para receptores específicos para estrógeno (tipos alfa e beta) em mucosas de conchas nasais inferiores de pacientes sem sintomas nasais.

1.2 Revisão da Literatura

1.2.1 Estudos experimentais em mucosa nasal

Em 1985, Brittebo, publicou um estudo experimental em ratos, através de radiocromatografia de camada fina, para localização de estradiol na mucosa nasal. Marcador radioativo para estradiol foi injetado nos ratos, que em seguida foram submetidos à análise para localização da radioatividade nas regiões nasais e pulmonares. Observou-se presença significativa de estradiol em mucosas nasais e traqueo-bronquiais de ratos machos e fêmeas. O metabolismo do estradiol em estrona já havia sido descrito anteriormente nos pulmões de ratos, porém esse estudo demonstrou também uma intensa atividade de metabolização do estradiol também na mucosa olfatória, sugerindo necessidade de maiores estudos sobre o papel exato na mucosa do trato respiratório no metabolismo de hormônios esteroidais.

Li (1991), realizou um estudo experimental histopatológico em mucosa nasal de coelhos com relação ao efeito hormonal. Foram analisados três grupos: um grupo controle, um grupo que recebeu andrógeno e outro grupo com administração de estrógeno. O autor observou que no grupo que recebeu estrógeno ocorreram as seguintes alterações: espessamento da mucosa nasal, edema e espongiose da submucosa, dilatação e congestão capilar, hiperplasia e hiperatividade glandular e deposição de colágeno na lâmina própria.

Zhao et al (1994) realizaram um estudo experimental em porcos da guiné para analisar as alterações histomorfológicas da mucosa nasal em diferentes níveis hormonais. Foram examinados dois grupos: porcos ooforectomizados e porcos que receberam injeção de estrógeno. No primeiro grupo foram observadas alterações degenerativas como descamação ciliar e hipotrofia glandular. No Grupo que recebeu estrógeno foram observados: espessamento da camada epitelial, espongiose e edema da mucosa, hiperplasia glandular e aumento na densidade ciliar.

Dong et al (1998) observaram, através de estudo experimental em porcos da guiné fêmea, o efeito de altos níveis de estrógeno na mucosa nasal, estudando três grupos de animais: grupo controle, grupo que utilizou tamoxifeno após altos níveis de estrógeno e outro apenas com elevados níveis de estrógeno. Os autores concluíram que o tamoxifeno inibe significativamente o desenvolvimento de hipersensibilidade nasal e reduz alterações patológicas da mucosa nasal.

Qi et al (2003), estudaram o efeito da daizeína, um fitoestrógeno, na apoptose celular de mucosas nasais atróficas em ratas ooforectomizadas. Foram estudados quatro grupos: controle, ratas ooforectomizadas, ooforectomizadas com administração de estradiol, ooforectomizadas com administração de daizeína. Realizou-se citometria de células da mucosa do septo nasal. Os autores concluíram que tanto a reposição de estrógeno como de daizeína exercem efeitos protetores na mucosa nasal, no que diz respeito à redução da apoptose, em ratas ooforectomizadas.

1.2.2 Estudos clínicos em humanos

Em 1968, Schiff publicou um artigo sobre os efeitos colaterais da pílula anticoncepcional hormonal na otorrinolaringologia. Entre diversos sintomas o autor considerou a obstrução nasal como um dos mais freqüentes nas usuárias da pílula.

Em 1973, Schreiber, realizou um estudo sobre rinite vasomotora e contracepção hormonal, através de questionários e exame otorrinolaringológico de 110 pacientes usuárias de anticoncepcionais hormonais. O autor observou que 68% das pacientes com rinite vasomotora estavam tomando anticoncepcionais hormonais orais (ACO) com formulação predominante de estrógeno, e também sofriam de alguma forma de alergia ou tinham história familiar de alergia.

Em 1978, Pelikan realizou testes de provocação nasal com suspensão tópica hormonal (estrógeno e progesterona) e observou que houve reação nasal de hipersensibilidade imediata (tipo I) nas pacientes portadoras de rinite alérgica, sendo a reação semelhante à provocada por demais alérgenos, e o mesmo não aconteceu com pacientes do grupo controle, mostrando que a resposta da mucosa nasal provavelmente é alérgica e não por hipersensibilidade inespecífica ao ACO.

Em 1986, Mabry realizou um estudo clínico sobre a “rinite gravídica”, observando que a congestão nasal que ocorre na gravidez não deve ser atribuída somente à ação hormonal. Embora o estrógeno esteja associado com edema nasal e atividade colinérgica, existem outros fatores como alergia, infecção e stress emocional que devem ser considerados. O autor observou que todas as pacientes apresentaram altos níveis séricos de estrógeno durante a gestação, porém nem todas apresentaram sintomas. A incidência observada de rinite atribuída à gravidez foi de 18, 2%, gravidez ou sintomas nasais prévios não alteraram o desenvolvimento do quadro e não houve relação significativa entre rinite alérgica e rinite desenvolvida

durante a gravidez. Assim, o autor sugeriu que a “rinite gravídica” deveria ser denominada “rinite durante a gestação”, e que os fatores emocionais exercem grande efeito sobre a sintomatologia nasal.

Em 1990, Armengot et al, realizaram dois estudos, sendo o primeiro uma revisão bibliográfica sobre hormônios e mucosa nasal, onde os autores relataram que a proliferação vascular e glandular induzida pelo estrógeno na mucosa nasal justifica a fisiopatologia da chamada “rinite vasomotora”, que acomete uma porcentagem significativa de gestantes, onde o sintoma mais freqüente é a obstrução nasal. Essas mesmas alterações induzidas pelo estrógeno também justificariam o fato da rinite atrófica se agravar durante a menstruação, enquanto que na gravidez nota-se o contrário. Além disso, 40 a 68% das usuárias de ACO desenvolvem uma rinopatia vasomotora a qual é mais freqüente nos fármacos onde predomina o componente estrogênico, e, com o tempo, podem desenvolver uma rinopatia hipertrófica. Os autores também citaram que a epistaxe também é comum durante a menstruação, onde há queda dos níveis estrogênicos.

Armengot et al, 1990b estudaram a função nasal mucociliar durante o ciclo menstrual em mulheres saudáveis, sem quaisquer afecções nasais. Nesse estudo os autores verificaram o transporte nasal mucociliar, através de pó de carvão em mucosa nasal, e observou que o mesmo é mais rápido nas fases em que o nível de estrógeno sérico está elevado, e mais lento quando ocorre o oposto. Essa variação pode ser atribuída às mudanças na consistência do muco nasal que ocorrem com as variações hormonais à semelhança do que ocorre com o muco cérvico-vaginal.

Ellegard, Karlsson (1994) publicaram um artigo sobre a congestão nasal durante o ciclo menstrual, estudando 27 mulheres sem quaisquer afecções associadas, através de medidas do pico expiratório nasal e de questionários

referentes à sintomatologia nasal, nas diferentes fases do ciclo menstrual. Os autores observaram que ocorre um aumento da resistência nasal durante a fase menstrual, ou seja, quando os níveis de estrógeno encontram-se mais baixos, sugerindo que o mecanismo fisiopatológico da obstrução nasal pode não ser atribuído à ação do estrógeno e que outros fatores devem ser lembrados como, por exemplo: a influência do hormônio do crescimento, do peptídeo intestinal vasoativo e de mecanismos neurogênicos.

Bende e Gredmark (1999), estudaram a relação entre edema nasal e gravidez, a qual tem sido descrita através de observações clínicas desde 1898. Realizou-se um estudo prospectivo longitudinal de um ano, através de questionários e exame físico geral de 2264 gestantes entre 12 e 36 semanas, com queixas de obstrução nasal. Observou-se que o edema nasal é comum na gravidez e piora com aumento da idade gestacional, sendo mais freqüente nas multíparas. Fatores como idade, índice de massa corpórea e tabagismo não tiveram nenhuma influência. Cerca de 40% das gestantes tiveram congestão nasal. Gestantes sem sintomas nasais possuíam mesmos níveis de hormônios que as sintomáticas, assim não foi possível estabelecer uma relação direta entre a influência hormonal na mucosa nasal isoladamente. A melhora dos sintomas com a administração de corticóide tópico poderia ter demonstrado etiologia inflamatória nasal.

Em 2000, Haeggström et al, estudaram o edema e hiper-reatividade nasal durante o ciclo menstrual. A incidência entre congestão nasal e gravidez foi observada entre 18 e 72% das gestantes. A teoria da congestão nasal associada às altas taxas de estrógeno durante a gravidez é sustentada pelo fato desse sintoma ser um efeito colateral comum em usuárias de ACO. Assim, nesse estudo, foram avaliadas dez mulheres saudáveis com ciclos menstruais regulares, com medidas de estrógeno e

progesterona através de dosagens séricas e ultra-sonografia endovaginal para detectar ovulação além de estudo da reatividade nasal com histamina e da obstrução nasal com rinomanometria e rinometria acústica. Observou-se hiper-reatividade da mucosa nasal durante a ovulação em todas as mulheres incluídas no estudo. Anticoncepcionais hormonais com altas concentrações de estrógeno poderiam induzir congestão nasal e metaplasia escamosa de mucosa nasal. Os autores então concluíram que a reatividade da mucosa nasal poderia estar relacionada com aumento no nível sérico de estrógeno, por mecanismos ainda não bem esclarecidos.

Salaroli et al (2001), estudaram a influência dos anticoncepcionais orais na rinite alérgica, através de questionário e concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa quanto a alterações nos sintomas nasais em mulheres que utilizaram ou não anticoncepcionais hormonais orais.

Caruso et al (2001), publicaram um estudo prospectivo evidenciando alterações rinomanométricas e olfatométricas em mulheres que utilizaram contraceptivos orais. Os autores observaram que o uso de ACO é muito freqüente, e, conforme evidências clínicas através de trabalhos anteriores, os contraceptivos poderiam alterar o olfato e o fluxo aéreo nasal. Assim, foram avaliadas, através de endoscopia, rinomanometria e testes olfatórios, sessenta mulheres durante as três fases do ciclo menstrual antes do uso de ACO e em seguida após administração desses. Os autores concluíram que a olfação é influenciada pelo uso de ACO e modifica durante as fases do ciclo menstrual. Porém, o fluxo aéreo nasal, avaliado por rinomanometria, não depende das variações hormonais durante o ciclo menstrual ou uso de contraceptivos orais.

Grillo et al (2001) analisaram as variações rinomanométricas e olfatométricas durante o ciclo menstrual, estudando sessenta mulheres sem quaisquer afecções

nasais com ciclos menstruais regulares, através desses testes, nas fases folicular, lútea e ovulatória do ciclo menstrual. Os autores concluíram que há uma elevação significativa da sensibilidade olfatória no período da ovulação, e também um aumento (não estatisticamente significativo) do fluxo aéreo nasal.

Em 2003, Ellegard publicou um trabalho sobre a etiologia e o tratamento da rinite gestacional, através de revisão de literatura. A rinite é considerada gestacional quando ocorre congestão nasal com pelo menos seis semanas de gravidez, sem outros sinais como alergia ou infecção respiratória, e cujos sintomas desaparecem completamente dentro de duas semanas após o parto. A incidência na literatura gira em torno de 18 a 40% das gestantes. Os fatores etiológicos postulados foram: ação do estrógeno, da progesterona, do hormônio de crescimento placentário e da prolactina sobre a mucosa nasal. Os fatores de risco considerados foram: tabagismo, alergia e hiperreatividade nasal. A autora concluiu que a rinite gestacional é uma forma de congestão nasal associada à gestação, com melhora dos sintomas após o parto, e que os níveis séricos de hormônio de crescimento placentário, o tabagismo e a hipersensibilidade a ácaros domésticos parecem estar associados ao seu desenvolvimento.

Em 2003, Navarrete-Palacios et al estudaram a correlação entre o ciclo menstrual e as características citológicas do epitélio nasal através da coleta de esfregaços nasais de quinze mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual comparando-se com um grupo controle de vinte mulheres pós-menopausa e vinte pré-púberes. O interesse nesse estudo vem através de observações clínicas da ocorrência de rinite em gestantes ou em usuárias de pílulas anticoncepcionais hormonais e também das alterações histoquímicas que ocorrem no epitélio nasal de mulheres menopausadas. Os achados citológicos foram: células escamosas predominantes na fase folicular e nas mulheres pós-menopausa ou pré-puberdade;

e células arredondadas ou fusiformes predominantes durante a fase lútea; semelhante ao que ocorre com o epitélio vaginal durante o ciclo menstrual. O estudo concluiu que as alterações citológicas do epitélio nasal mostraram íntima relação com as encontradas no trato genital feminino, sugerindo que o turnover do epitélio nasal é influenciado pelo estado hormonal, porém os mecanismos de como essas alterações ocorrem ainda não estão totalmente esclarecidos, ou seja, ainda não se sabe se há uma ação hormonal direta.

Philpott et al (2004b) realizaram um estudo sobre o efeito do estrógeno na mucosa nasal durante o ciclo menstrual normal através de avaliações com rinoscopia anterior, medidas do pico de fluxo inspiratório nasal, rinometria acústica, rinomanometria anterior, tempo de clearance mucociliar, teste alérgico cutâneo e questionário sobre sintomatologia de rinite, em dez mulheres com ciclos menstruais regulares, durante a ovulação e no primeiro dia do ciclo. Os autores concluíram nesse estudo que a congestão nasal ocorre concomitante ao aumento dos níveis séricos de estrógeno, porém não se pode afirmar que esse efeito é devido à ação hormonal direta; também devem ser consideradas outras alterações como o aumento da atividade parassimpática que ocorre associada a distúrbios emocionais, o aumento da expressão de receptores tipo 1 de histamina na mucosa nasal, e às mudanças nas concentrações locais de substância P e peptídeo intestinal vasoativo relacionadas com o estrógeno.

Philpott et al (2004a) nesse mesmo ano também publicaram um estudo sobre as alterações fisiológicas nasais durante a gravidez, examinando dezoito mulheres desde o primeiro trimestre gestacional até o período pós-parto, através de rinoscopia anterior, medidas do fluxo inspiratório nasal, rinometria acústica, rinomanometria anterior e medida do tempo de clearance mucociliar nasal. Esse estudo também

mostrou correlação significativa entre alterações hormonais (aumento dos níveis séricos de estrogênio) e respiratórias (obstrução nasal), as quais retornam ao normal no período pós-parto.

Em 2004, Ellegard publicou um artigo de revisão sobre as características clínicas e patogênicas da rinite gestacional. O edema da mucosa nasal pode ser causado por uma diminuição no tônus a-adrenérgico dos capilares sinusóides ou pelo extravasamento de plasma para a lâmina própria. Nenhum desses mecanismos é conhecido por ser provocado pela ação hormonal na mucosa nasal. Estudos anteriores da mesma autora não demonstraram correlação entre o pico de estrogênio e congestão nasal. Além disso, apesar de todas as gestantes terem aumento significativo nos níveis séricos de estradiol, apenas cerca de 30% apresentaram congestão nasal. Segundo estudos pela própria autora, a rinite durante a gestação está correlacionada com aumento nos níveis de hormônio do crescimento placentário (PGH). Após o terceiro trimestre gestacional, o PGH é substituído pelo hormônio do crescimento humano (GH), o qual está associado com a secreção de fator do crescimento insulino-like (IGF), que por sua vez está relacionado com ação regenerativa da mucosa nasal e com a formação de pólipos nasais. O GH por sua vez é associado com hipertrofia de mucosa nasal e formação de pólipos.

1.2.3 Estudos laboratoriais em humanos

Em 1981, Topozada et al realizaram estudos histoquímicos e morfológicos através de microscopia eletrônica em mucosa de conchas nasais inferiores de mulheres em diferentes fases do ciclo menstrual, observando alterações como aumento das seguintes funções: secreção glandular, atividades fagocítica e colinérgica, e aumento da vascularização local, apenas durante o período menstrual

de mulheres com tensão pré-menstrual. Assim, o autor correlacionou as alterações encontradas como sendo devido ao estado emocional com influência no aumento da atividade parassimpática.

Em 1982, os mesmos autores estudaram alterações morfológicas, com uso de microscopia eletrônica, e histoquímicas na mucosa de conchas nasais inferiores de gestantes com e sem sintomas nasais para melhor compreensão da fisiopatologia da rinite gestacional. Foram observadas, em gestantes sintomáticas, alterações estruturais semelhantes às de portadores de rinopatia alérgica como: aumento da atividade metabólica, fagocítica, glandular e da vascularização, além do aumento de colinesterase, indicando hiperatividade parassimpática. Nas gestantes assintomáticas observou-se hiperatividade glandular e fagocítica com níveis de colinesterase normais. Assim, o autor concluiu que estas alterações podem ser provocadas pelo aumento nos níveis hormonais durante a gestação, e as manifestações alérgicas em gestantes sintomáticas são conseqüentes não apenas à alteração hormonal, mas também à hipersensibilidade a proteínas placentárias, fetais ou haptenos endógenos.

Topozada et al (1984) também estudaram a correlação entre rinite e uso de ACO avaliando as alterações ultraestruturais e histoquímicas da mucosa nasal de mulheres que desenvolveram sintomas nasais após uso de ACO, comparando com grupo controle de mulheres assintomáticas também em uso de ACO. Foram observados nas pacientes assintomáticas hiperatividade glandular e fagocítica. Nas pacientes sintomáticas observou-se: metaplasia escamosa, deposição de tecido fibroso na lâmina basal, aumento no número e na atividade das glândulas presentes na lâmina própria, vasodilatação, aumento no número de fibroblastos e de histiócitos. As alterações histoquímicas foram semelhantes às encontradas na rinite crônica hipertrófica não alérgica. O autor observou que as alterações encontradas nas

pacientes assintomáticas indicam o ACO como único agente etiológico. Assim, foram atribuídos à ação do estrógeno: metaplasia escamosa do epitélio, aumento da concentração de ácido hialurônico, que leva a maior hidratação tecidual, hiperplasia glandular, proliferação histiocítica, pois o estrógeno é sabidamente um forte estimulante do sistema reticuloendotelial, e maior deposição de tecido fibroso na lâmina própria. Quanto às alterações histoquímicas observaram-se: aumento das atividades metabólicas, secretórias, glandulares e histiocíticas.

Topozada (1988) realizou um estudo na mucosa nasal humana durante a menopausa para avaliação ultraestrutural e histoquímica da mesma mediante situação de hipoestrogenismo. O autor concluiu que a mucosa nasal examinada é normal, exceto pela redução no número de glândulas da mucosa. Também foram observadas: elevação da atividade da desidrogenase succínica, da alfa-esterase, das fosfatases ácida e alcalina e da colinesterase, indicando um aumento nas atividades fagocíticas, secretoras, lipolíticas, no metabolismo do carboidrato e hiperatividade parassimpática, refletindo distúrbios emocionais, comuns na menopausa, os quais agem através do sistema nervoso autônomo.

Em 1988, Guerrier, Morineau, consideram o tecido conjuntivo como alvo da ação do estrógeno na mucosa nasal. Segundo os autores, esse hormônio altera a polimerização de mucopolissacarídeos e o tecido conjuntivo torna-se capaz de absorver grande quantidade de água, ocasionando edema.

Em 1994, Siivonen publicou um estudo sobre a pesquisa de receptores de hormônios esteroidais sexuais em papilomas nasais invertidos, mucosas nasais normais e pólipos nasais, pela prova do carvão revestido com dextran de proteínas citosólicas. Todos os casos avaliados de papilomas invertidos e pólipos foram negativos para presença desses receptores. Porém, na mucosa nasal normal, foram

encontrados: 38.46% de positividade para receptores de estrógeno, 46.15% de positividade para receptores de andrógenos e 61.53% de positividade para receptores de progesterona.

No ano de 2000, Leimola-Virtanen et al, estudaram a expressão de receptores de estrógeno na mucosa oral e em glândulas salivares através de imunohistoquímica, Western blot, reação de cadeia em transcriptase-polimerase reversa e seqüenciamento de DNA. O estudo foi realizado baseado nas evidências clínicas em que mulheres pós menopausa apresentam hipofunção salivar e atrofia da mucosa oral com bastante freqüência; por outro lado sabe-se que estrógeno sérico causa proliferação e maturação do epitélio. Estudos in vitro mostram que, no tecido gengival, o estrógeno afeta principalmente fibroblastos e queratinócitos e, baseado em observações, também provoca alterações inflamatórias no tecido periodontal tais como gengivite e hiperplasia fibrosa. Apesar da mucosa oral não ser considerada como um dos principais tecidos-alvos para ação de estrógenos, através do método de Wertern-blot e RT-PCR foram detectadas amostras significantes de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) de receptores de estrógeno. Os mesmos não foram detectados pela técnica de imunohistoquímica, provavelmente pela sensibilidade do método. Embora a presença de RE tenha sido confirmada nesse estudo, sua localização no epitélio ou tecido conjuntivo ainda não foi elucidada. A presença de receptores de estrógeno na mucosa oral e em glândulas salivares pode demonstrar que esses tecidos são responsivos à ação hormonal, o que justificaria a melhora clínica das pacientes que realizam terapia de reposição hormonal.

Yih et al (2000), publicaram um estudo sobre a expressão de receptores de estrógeno em gengivite descamativa, partindo de conceitos em que a interação de estrógeno e seu respectivo receptor estimulam o crescimento, a diferenciação e o

desenvolvimento celular devido à promoção da produção celular de moléculas de adesão, citocinas, fatores de crescimento, enzimas de degradação e componentes da matriz extracelular, desempenhando assim um importante papel na interação celular, inflamação e reparação tecidual. A gengiva pode ser considerada um órgão-alvo secundário para ação do estrógeno segundo evidências clínicas do aumento gengival na puberdade e gestação, e atrofia na menopausa. Assim, os autores analisaram tecido gengival de vinte e quatro mulheres portadoras de gengivite crônica descamativa, através de estudo imuno-histoquímico, concluindo que não houve correlação entre doenças diagnosticadas (imunológicas ou idiopáticas) e expressão de RE em portadoras de gengivite crônica descamativa. A maioria dos casos mostrou fraca reação com receptores de estrógeno, os quais foram encontrados nas porções basal e parabasal da camada espinhosa, na camada superficial celular e no tecido conjuntivo, com distribuição difusa em fibroblastos, células endoteliais e neurais.

Zhao et al (2001), identificaram receptores de estrógeno em células inflamatórias de pólipos nasais, encontrando mais de 95% dos mastócitos com expressão de receptores de estrógeno e progesterona; porém o mesmo não ocorreu com linfócitos, macrófagos e demais células do sistema imunológico; enquanto que 61,7% dos pólipos nasais expressam receptores de estrógeno. A literatura atual sugere que hormônios sexuais podem exacerbar sintomas clínicos de asma. A polipose nasal freqüentemente co-existe com a asma, caracterizada pela infiltração de células inflamatórias, assim, os hormônios ovarianos têm sido associados com a inflamação de vias aéreas superiores, porém os mecanismos de ação ainda não são conhecidos. No pulmão, a administração de estradiol aumenta o número de receptores β . Em outros estudos evidencia-se que a exposição a hormônios sexuais

regula a liberação de histamina pelos mastócitos peritoneais. A interação entre o sistema imunológico e hormônios sexuais femininos pode predispor a mulher à alta incidência de doenças inflamatórias, alérgicas e auto-imunes. A alta significância na expressão de receptores de estrógeno por mastócitos mostra que pode haver relação entre polipose nasal e asma e exposição elevada e oscilante a hormônios sexuais.

Caruso et al (2003) publicaram um estudo sobre as características morfológicas do epitélio nasal em mulheres pós menopausa tratadas com terapia hormonal, coletando esfregaços de conchas nasais inferiores e médias e comparando-os com achados citológicos vaginais através da técnica de coloração por hematoxilina-eosina, utilizando um índice de maturação celular. Sabe-se que os hormônios sexuais têm ação nos demais órgãos além dos genitais (os quais são os órgãos-alvo primários). Os esfregaços nasais e vaginais foram realizados no mesmo dia em todas as mulheres utilizando terapia de reposição hormonal (TRH) ou estrogênica, e no grupo controle composto por mulheres menopausadas sem uso de TRH. Observaram-se melhores características tróficas do epitélio nasal em mulheres tratadas com hormônios, sendo as características do epitélio nasal similares às do vaginal. A eficácia do tratamento com reposição hormonal para atrofia vaginal é mensurada através do índice de maturação, que mostra a porcentagem de células parabasais, intermediárias e superficiais no epitélio, de acordo com o tamanho e forma do citoplasma e do núcleo dessas células. Esse índice depende basicamente da porcentagem de células parabasais (epitélio atrófico possui mais de 20% dessas células) e do índice cariopícnótico que mede alterações celulares degenerativas. O trabalho observa que a mucosa nasal pode também ser um órgão-alvo para ação hormonal, pois ambos os epitélios, vaginal ou nasal mostraram mesmas características tróficas, e que a terapia de reposição

hormonal pode prevenir e inclusive tratar a distrofia do epitélio nasal que pode ocorrer na menopausa, assim como demais alterações extragenitais.

Nappi et al (2003), estudaram a evolução funcional e morfológica da mucosa nasal antes e após terapia hormonal em mulheres pós-menopausa com sintomas nasais. O estrógeno pode modular a função nasal atuando na vascularização e na secreção glandular através de neurotransmissores ou de seus próprios receptores. O estudo foi realizado com grupo controle utilizando placebo e um grupo de mulheres com terapia hormonal de reposição. Todas as mulheres foram submetidas a questionário e escore dos sintomas obstrutivos nasais, além de exame otorrinolaringológico completo, rinomanometria anterior, teste de transporte mucociliar e biopsias da mucosa nasal. De acordo com o examinador, a mucosa nasal das pacientes não tratadas exibia um aspecto mais ressecado. Foi observada também a redução de células caliciformes e de glândulas seromucosas da lâmina própria nas mulheres hipostrogênicas. Imunopositividade para ER foi detectada em todas amostras em glândulas serosas e ductos excretórios, porém com expressão reduzida em mulheres que não receberam reposição hormonal. Esse achado sugeriu o envolvimento direto do estrógeno no controle da secreção glandular e do tônus vascular na mucosa nasal. Observou-se que, no epitélio nasal, com a terapia hormonal, também ocorre aumento nas concentrações de substância P e peptídeo intestinal vasoativo que estimulam a secreção e vasodilatação e diminuição da concentração de neuropeptídeo Y que apresenta ação vasoconstrictora. Assim, o estrógeno pode modular as funções da mucosa nasal através de ações nos sistemas adrenérgico, colinérgico e nos peptídeos sensoriais, que devem ser melhor estudadas no futuro.

Välilmaa et al (2004) realizaram um estudo sobre receptores de estrógeno no epitélio da mucosa oral e em glândulas salivares humanas. Sabe-se através de

estudos prévios que a mucosa oral e as glândulas salivares são sensíveis à ação do estrógeno, e que este hormônio é capaz de regular o crescimento, diferenciação e funções celulares tanto em tecidos reprodutivos como nos não-reprodutivos, além de desempenhar papel importante na maturação epitelial. Pesquisas recentes sugerem que o subtipo β de receptor de estrógeno é expresso principalmente naqueles tecidos que não estão associados a ação direta do hormônio sexual. Neste trabalho, a diferenciação dos subtipos de receptores de estrógeno permite avaliar o significado clínico da presença desse receptor e o papel direto da ação do estrógeno na fisiologia da mucosa oral e no funcionamento da glândula salivar. Através de estudo imuno-histoquímico foram encontrados receptores tipo β , e não do tipo α , em todas as amostras de mucosa oral e glândulas salivares, coletadas nos pacientes com idade reprodutiva, de ambos os sexos. Esse achado sugere que o estrógeno pode regular diretamente a fisiologia dos tecidos orais pela ligação com o receptor β , o qual é o subtipo predominante no epitélio oral humano e nas glândulas salivares. Já o receptor de estrógeno de subtipo α é expresso principalmente nos chamados “tecidos-alvo” para ação do estrógeno, ou seja, aqueles tecidos que dependem do estrógeno para seu funcionamento normal, como os tecidos sexuais.

1.2.4 Receptores de estrógeno

O RE clássico, denominado RE α foi descoberto por Elwood Jensen (1958) apud Enmark, Gustafsson (1999) e clonado em 1986 de úteros de cobaias por Green et al apud Enmark, Gustafsson (1999) sendo que, por muitos anos, permaneceu um dogma sobre a existência de somente um tipo de receptor. Entretanto, em 1994 um relato de caso de um paciente com ausência de RE α por

mutação genética, o qual apresentava osteoporose e diminuição da fertilidade, anulou a hipótese de que a falta de RE α poderia ser letal. Em 1996, os mesmos autores realizam o isolamento do primeiro clone de DNA complementar do segundo receptor para estrógeno, denominado RE β . Essa descoberta provocou diversas especulações sobre as funções fisiológicas de dois receptores de estrógeno, onde a existência dessas duas isoformas possibilita a ação seletiva do hormônio nos diferentes tecidos.

Em 1996, Kuiper et al isolaram, através de amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) e clonagem de DNAc de próstata de ratos, um novo receptor membro da superfamília dos receptores nucleares. Esse receptor é encontrado em células epiteliais secretoras da próstata e em células granulosas do ovário, e é denominado de receptor beta de estrógeno, para diferenciá-lo do receptor alfa, previamente conhecido e isolado a partir de útero de ratas. A razão biológica da presença de duas isoformas de receptores de estrógeno até o momento ainda não é bem conhecida, porém existem diferenças em suas propriedades de ligação hormonal e/ou na função de ativação de genes alvo.

Mosselman et al (1996) publicaram um estudo realizado em humanos, através de análise por RT-PCR, Northern-blot e clonagem de fragmento de PCR utilizando primers correspondentes ao RE β , para identificação e caracterização do receptor β de estrógeno. Os autores demonstraram que esse novo receptor é homólogo ao receptor α e também mantém respostas funcionais ao estrógeno através de expressão gênica, porém possui distribuição tecidual diferente, predominando em timo, baço, ovário e testículos. O estudo também sugeriu que o RE α possui uma afinidade maior ao estrógeno que o RE β , e que esses receptores poderiam ativar diferentes porções dos genes alvo.

Em 1997, Kuiper et al, realizaram um estudo para comparar a expressão do RNAm dos dois subtipos de receptores de estrógeno (α e β), além de sua especificidade na ligação celular. O estrógeno influencia no crescimento, diferenciação e função de diversos tecidos-alvo como no aparelho reprodutor masculino e feminino, e também em órgãos não reprodutivos, desempenhando importante papel na manutenção óssea e no sistema cardiovascular, por exemplo. O estrógeno é produzido principalmente em ovários e testículos e difunde-se por todas as células, porém é mantido com elevada afinidade e especificidade em células-alvo por ligação protéica intranuclear através de receptores específicos. Os receptores de estrógeno sofrem mudança em sua conformação permitindo sua ligação com alta afinidade à cromatina e assim modular a transcrição de genes alvo. A existência de dois subtipos de estrógeno parece ser responsável pela ação seletiva do estrógeno em diferentes órgãos-alvo, com isso, a expressão do receptor de estrógeno será diferente em seus determinados órgãos-alvo. Nesse trabalho, realizado em cobaias, o receptor de estrógeno tipo α foi localizado no epidídimo, na próstata, no testículo, na hipófise, no ovário, útero, rim e adrenal. Já o receptor do tipo β foi localizado em órgãos como: próstata, ovário, testículo, útero, pituitária, bexiga, pulmão, timo, adrenal, trato olfatório, sistema nervoso central, coração e rins.

Outro trabalho semelhante também publicado no ano de 1997, por Brandenberger et al, analisou e comparou a distribuição tecidual de RNAm de ambos receptores de estrógeno (α e β) em feto humano com idade entre dezesseis e vinte e três semanas através de PCR semi-quantitativo. Foi observada diferença na expressão de receptores de estrógeno nos diversos tecidos. O RE β foi encontrado em grande quantidade na adrenal, no cérebro, baço, timo, rins e na pele; e em menor quantidade no pulmão, coração, aorta, hipófise, útero, intestino e

músculos. O RE α foi expresso em grande quantidade no útero, e em menor quantidade na pele, trato gastrointestinal, coração, timo, testículo e ovário. Assim, os receptores de estrógeno α e β são co-expressos abundantemente no sistema reprodutivo, sendo que o receptor β está presente em concentrações muito elevadas também em tecidos que não são produtores nem dependentes de estrógeno, sugerindo diferentes papéis desempenhados pelos receptores em seus órgãos específicos.

Em 1997, Enmark et al, publicaram um estudo sobre a estrutura genética do receptor β de estrógeno, sua localização cromossômica e seu padrão de expressão, através da clonagem do DNAC do RE β . Os RE são fatores transcricionais ligante-dependentes responsáveis pelos os efeitos do hormônio esteroideal 17 β -estradiol em homens e mulheres. Esse trabalho demonstrou que no ser humano os RE são codificados por genes diferentes (o RE α no braço longo do cromossomo 6 e o RE β no braço curto do cromossomo 14) e possuem diferenças também na seqüência de aminoácidos. A distribuição do RE β predomina principalmente em testículos e nas células ovarianas da camada granulosa, e também (com expressão mais baixa porém significativa) nos seguintes órgãos: rins, timo, intestino delgado, pulmões, baço, hipófise, leucócitos, medula óssea, cólon, estômago, duodeno, reto e útero (muitos tecidos associados com a imunidade). O RE β localiza-se na posição 14q22-24.

Paech et al (1997) publicaram um estudo analisando as diferentes propriedades dos receptores α e β no contexto da resposta ao estrógeno. A presença de dois receptores para o estrógeno explica o potencial de ação seletiva desse hormônio em tecidos específicos e suas diferentes funções regulatórias, por exemplo, anti-estrogênicos, como o tamoxifeno, têm ação apenas em tecidos específicos. Assim, diferentes ligações promovem diferentes respostas na regulação gênica.

Em 1999, Enmark, Gustafsson publicaram uma revisão de literatura sobre receptores de estrógeno. Nesse trabalho os autores relataram que os efeitos do estrógeno são mediados por fatores de transcrição ativados por ligações específicas com seus respectivos receptores, os quais possuem uma estrutura característica que os fazem pertencer à superfamília dos receptores nucleares. Os RE podem ser subdivididos em vários domínios funcionais. O RE β é homólogo ao RE α e foi mapeado na banda 22 – 24 do braço curto do cromossomo 14, enquanto que o RE α foi mapeado no braço longo do cromossomo 6. Em cobaias, o RE α predomina em: útero, testículos, hipófise, ovário, rins, epidídimo e adrenal; enquanto que o RE β é mais expresso em: cérebro, próstata, ovário, pulmões, bexiga e epidídimo. Em humanos existem algumas diferenças: a expressão de RE β é muito significativa em testículos, no estroma ovariano, no timo e no trato gastrointestinal, porém pouco significativa na próstata. Quando o estrógeno liga-se aos RE, seus respectivos receptores passam de monômeros a dímeros, estes se acoplam a regiões específicas do DNA celular denominadas elementos de resposta aos estrógenos (ERE) e sítios AP1. Os dois RE podem atuar de maneiras diferentes no mesmo ERE e sítios AP1.

Pavão, Traish (2001) publicaram um artigo de revisão sobre a utilidade e especificidade na detecção, localização e análise de receptores α e β de estrógeno. O estrógeno regula a atividade celular por interação com receptores intracelulares específicos proteicos. Em 1996, através dos estudos de Kuiper et al em ratos, duas isoformas de receptores de estrógeno foram isoladas, clonadas e caracterizadas: α e β . Esses receptores foram identificados também em seres humanos por estudos de Mosselman et al (1996). Os REs regulam a expressão gênica através de mecanismos complexos envolvendo ligação proteica, transformação, dimerização e interação em

regiões específicas do ácido desoxirribonucléico (DNA) celular denominadas ERE e sítios AP1; a interação do conjunto receptor-hormônio com o DNA depende de fatores co-ativadores que facilitam a ação dos receptores sobre o DNA celular e co-repressores que dificultam-na. O resultado final é a transcrição ou não de genes envolvidos na divisão, diferenciação, homeostase e metabolismo celular, com isso o estrógeno desempenha um importante papel no desenvolvimento, crescimento e diferenciação das características sexuais femininas, na reprodução e no metabolismo celular. Os receptores de estrógeno α e β são membros de uma superfamília de genes que abrangem receptores nucleares para diversas ligações hidrofóbicas tais como os hormônios esteroidais. Baseado em estudos de análise do RNAm, o RE β é expresso em vários tecidos incluindo sistema nervoso central, sistema cardiovascular, sistema imunológico, trato urogenital e gastrointestinal, rins e pulmões. Já o RE α predomina em tecidos específicos para ação de hormônio sexual como mamas, útero e vagina e está implicado na reprodução. Postula-se que essas duas isoformas de receptores para estrógeno possuem diferentes atividades biológicas, devido às diferenças em sua distribuição e em sua estrutura, o que indica que possa ocorrer variação no recrutamento de seus respectivos fatores transcricionais, co-ativadores ou co-repressores. Assim, o estrógeno pode desempenhar diferentes papéis no controle da função e crescimento celulares através de suas duas isoformas de receptores.

Stabile et al (2002) realizaram um estudo experimental cultivando células cancerosas de tumor pulmonar não derivado de pequenas células e culturas de células de epitélio brônquico normal, para avaliar a expressão de receptores de estrógeno tipos α e β através de RT-PCR e Western blot. Sabe-se que o estrógeno é um fator de risco para desenvolvimento de câncer de pulmão podendo promover o desenvolvimento tumoral através de mecanismos mediados por seus receptores. Os

receptores α e β diferem em seus efeitos na transcrição, isso sugere que esses receptores possam ser regulados por mecanismos diferentes e desempenham funções diversas na regulação gênica, embora tenham as mesmas características funcionais. Proteínas e RNAm de RE α e RE β são expressas em células epiteliais brônquicas normais, fibroblastos pulmonares cultivados, e células cancerígenas pulmonares, e esses receptores desempenham funções biológicas nos pulmões. O estrógeno pode induzir proliferação celular nos pulmões, ativar a transcrição em seus receptores em células cancerosas pulmonares e estimular a secreção do fator de crescimento tumoral. Nos pulmões o RE α foi encontrado no citoplasma celular enquanto que o RE β foi localizado no núcleo. O estrógeno provoca ativação transcricional de vários genes relacionados com fatores de crescimento, entre eles o fator de crescimento α , o fator de crescimento epidérmico e o fator-1 de crescimento insulina-like. Em pacientes do sexo masculino, o estrógeno também atua nos pulmões, pois a testosterona é convertida em estrógeno localmente nos tecidos pela ação da enzima aromatase.

Zhang et al (2004) pesquisaram a presença de receptores de estrógeno em oligodendrócitos *in vivo* e *in vitro* através de técnicas por biologia molecular e imunohistoquímica, e observaram que os RE α são nucleares, enquanto que os RE β são citoplasmáticos. Esses autores relataram que ambos receptores desempenham funções específicas, interagem entre si e favorecem a modulação da ação do estrógeno. Os receptores também poderiam atuar por vias não genômicas, através de reações em cascata via segundo mensageiro envolvendo a proteína G.

Kalesnykas (2005) pesquisaram o efeito da idade na distribuição celular de RE α de neurônios colinérgicos de cobaias, para contribuição com a fisiopatologia da doença de Alzheimer. Os autores relataram que com o avançar da idade, os RE α migram do

núcleo para o citoplasma. No citoplasma celular, os receptores de estrógeno também podem estar associados com a proteína do choque térmico 90 (Htsp 90), a qual é responsável pela inibição da ligação do complexo hormônio-receptor com o DNA; além disso, os autores citam também que os receptores de estrógeno podem estar envolvidos na transcrição genética por outras vias indiretas, através da reação com proteínas presentes no citoplasma.

2 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (projeto número 173/04) e realizado em obediência às normas éticas da Instituição. Todos os participantes forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito.

O trabalho foi concebido prospectivamente. Coletaram-se amostras de conchas nasais inferiores removidas de pacientes submetidos à cirurgia estética nasal, sem quaisquer queixas funcionais. Essas amostras foram enviadas para estudo anatomo-patológico, pela coloração de hematoxilina-eosina. Em seguida, outras lâminas preparadas a partir do mesmo bloco de parafina, foram submetidas à coloração pela técnica de imuno-histoquímica para detecção da presença de receptores de estrógeno.

Obedeceram-se os seguintes critérios:

a) Critério de inclusão: indivíduo em idade reprodutiva a ser submetido à cirurgia estética nasal (rinoplastia) sem quaisquer sintomas associados à função nasal;

b) Critérios de exclusão: portadores de rinopatia, quadro vigente de rinossinusite, portadores de doenças alérgicas, usuárias de anticoncepcionais hormonais, pacientes em hormonioterapia, portadores de distúrbios hormonais, usuários de medicações tópicas nasais, antecedentes de neoplasia nasossinusal ou do aparelho reprodutor, tabagismo.

Assim, foram selecionados onze pacientes (Quadro 1). Quanto ao gênero, seis pacientes são do sexo masculino e cinco pacientes do sexo feminino, na faixa etária de 19 até 60 anos de idade (média de 39,5 anos).

QUADRO 1 -Relação dos pacientes avaliados

Paciente	Registro	Idade	Sexo
A.A.P.	981317	26	F
J.V.S.	940306	45	M
R.Z.	964780	42	M
A.A.R.R.	988977	31	F
S.S.L.A	948155	24	F
S.A.S.	964338	19	M
M.F.M.	112604	60	M
F.P.N.	998928	22	M
C.F.L.	997280	29	F
C.C.D.	976280	23	M
K.S.L.	10520104	28	F

F = feminino; M = masculino

Durante o ato cirúrgico removeram-se pequenas tiras de mucosa de concha nasais inferiores (direita ou esquerda - aleatoriamente) cortadas linearmente no sentido antero-posterior. Essas foram subdivididas em três fragmentos: 1/3 anterior correspondente a “cabeça” da concha; 1/3 médio, correspondente ao “corpo” e 1/3 posterior correspondente a “cauda”; totalizando assim 33 amostras, as quais foram imediatamente imersas em solução de formaldeído a 10% tamponado.

As amostras foram então processadas e incluídas em blocos de parafina. Em seguida, realizados cortes com coloração de hematoxilina-eosina para microscopia de luz.

Para pesquisa de receptores de estrógeno do tipo alfa e beta, os blocos de parafina foram cortados, confeccionando-se lâminas com 4 µm de espessura com o adesivo 3-aminopropiltriétoxissilane.

Utilizou-se para pesquisa dos receptores de estrógeno a técnica de imunoperoxidase (de acordo com descrições prévias de Kuiper et al 1997, Paech et al 1997, Leimola-Virtanen et al 2000, Zafrani et al 2000, Pavão, Traish, 2001), realizada no Laboratório de Imuno-histoquímica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. As lâminas foram submetidas aos seguintes procedimentos:

a) O material foi colocado em estufa a 60°C por 45 minutos para desparafinização, e em seguida banhado em xilol.

b) Hidratação com álcool (absoluto, 95°, 80° e 70°) e enxágüe em água corrente e água destilada.

c) Bloqueio da atividade da peroxidase endógena com 10 banhos de peróxido de hidrogênio 10 volumes com duração de quatro minutos cada um.

d) Enxágüe em água corrente e água destilada.

e) Enxágüe em solução salina tamponada (salina tamponada fosfatada ou “phosphate-buffered saline” - PBS) na concentração 0,1 M/l, em pH 6,0, pré-aquecida por 30 minutos em banho de vapor.

f) Recuperação antigênica com solução de citrato, para melhor expor as ligações que foram obstruídas pelo formol.

g) Enxágüe em PBS, pH 7,4

h) Aplicação dos anticorpos primários contra os receptores para estrógeno alfa e beta, diluídos em soroalbumina bovina (BSA), na proporção de 1:55, com incubação em câmara fria por 12-18 horas. Para isso, foram usados anticorpos monoclonais de camundongo contra receptor α de estrógeno anti-humano, clone 1D5, código nº M 7047¹ e anticorpos monoclonais de camundongo contra receptor β

¹ DAKO Cytomation

de estrógeno anti-humano, MCA 1974ST nº 070105², para reações em tecidos fixados na parafina.

i) Enxágüe em PBS, pH 7,4, em 2 tempos, por 10 minutos cada tempo.

j) Aplicação do anticorpo secundário (ou de ligação) anti-imunoglobulina G de camundongo do “kit” LSAB Plus – “labeled streptavidin-biotin complex”³ a 37° C por 30 minutos.

k) Enxágüe em PBS, pH 7,4

l) Incubação do complexo streptavidina-peroxidase do “kit” LSAB Plus³ a 37° C por 30 minutos.

m) Enxágüe em PBS, pH 7,4.

n) Aplicação da solução cromógena: 50 mg de 3,3-tetrahydroclorato de diaminobenzidina (DAB)⁴ diluídos em 100ml de PBS e 4 ml de peróxido de hidrogênio 10 volumes, com revelação por três minutos.

o) Enxágüe em água corrente, contra-coloração pela hematoxilina de Harris por 30 segundos, desidratação em álcoois (80%, 95% e absoluto) e diafanização com três banhos de xilol.

p) Montagem com lamínula e resina sintética para microscopia de luz.

O controle positivo para os receptores para estrógeno alfa e beta foi obtido de pacientes com carcinoma ductal de mama. O controle positivo foi submetido a técnica de imuno-histoquímica simultaneamente ao tecido nasal em estudo. Ambos os controles, tanto para coloração para receptor alfa quanto para receptor beta, exibiam coloração granular acastanhada em depósitos no compartimento celular onde havia ocorrido a ligação do antígeno com anticorpo primário (Figuras 2 e 3).

² SEROTEC – Immunological excellence

³ DAKO Corporation

As lâminas de mucosa das conchas nasais inferiores foram examinadas em microscopia de luz sempre pela mesma médica patologista, analisando-se a presença de granulação acastanhada semelhante à dos controles positivos, porém essa coloração foi observada apenas citoplasma celular, e não no núcleo como nos tecidos utilizados para controle (mama). Adotou-se o critério qualitativo para análise dos resultados da reação imuno-histoquímica no tecido nasal (coloração positiva ou negativa).

⁴ Sigma Pharmaceuticals

3 RESULTADOS

Foram avaliadas 33 amostras, conforme descrito anteriormente. Inicialmente essas amostras foram enviadas para estudo anatomo-patológico através de coloração por hematoxilina-eosina. Nesse estudo observou-se que todas as amostras apresentaram padrão histológico dentro da normalidade com discreto infiltrado inflamatório, ou seja, cortes histológicos de mucosa de conchas nasais inferiores com características normais como observadas em estudos prévios de Davis, Smallman (1988) e Patrocínio, Freitas (1997) (Figura 1).

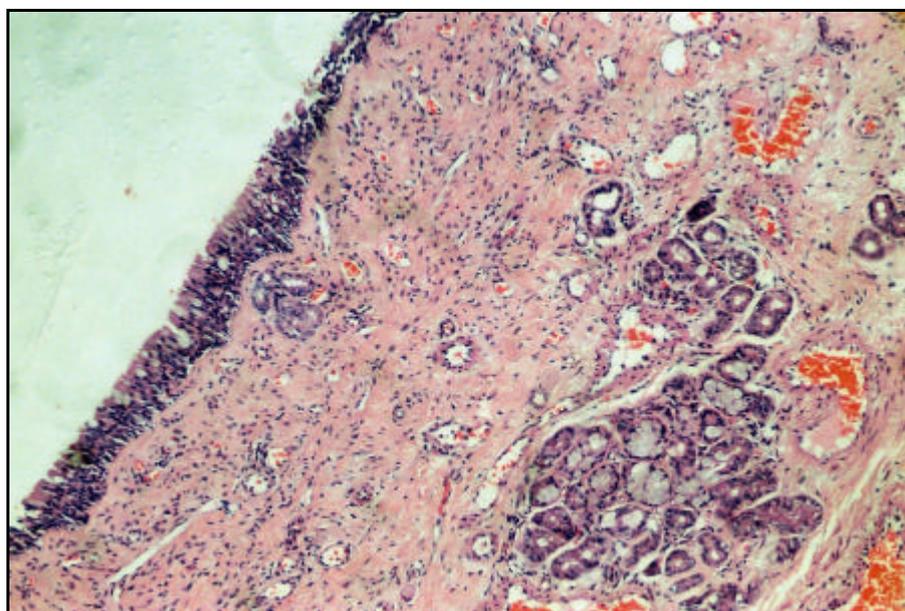


FIGURA 1 - Lâmina de concha nasal inferior submetida à coloração por hematoxilina-eosina, aumento de 100X

Foram utilizadas como controles positivos para reação imuno-histoquímica, lâminas de carcinoma ductal de mama (Figuras 2 e 3).

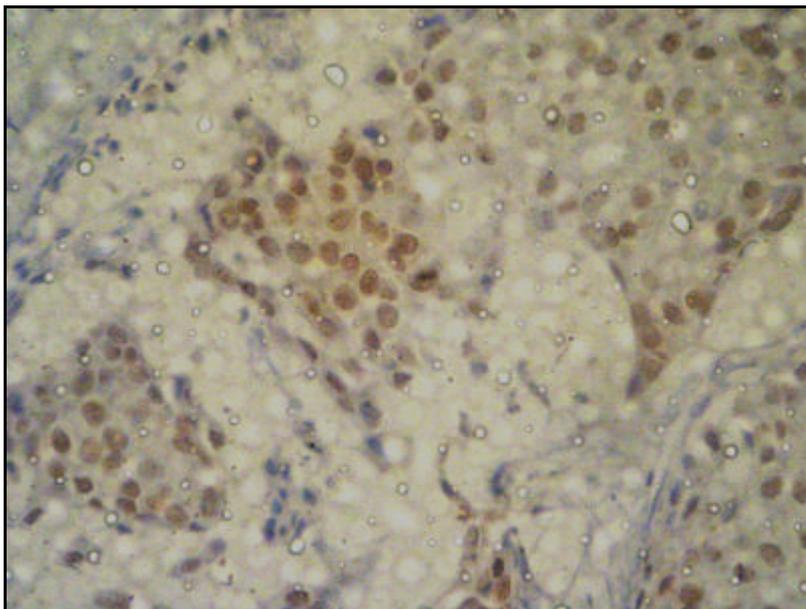


FIGURA 2 - Lâmina de carcinoma ductal de mama utilizada como controle positivo da reação imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais para receptores de estrógeno tipo alfa, aumento de 400X

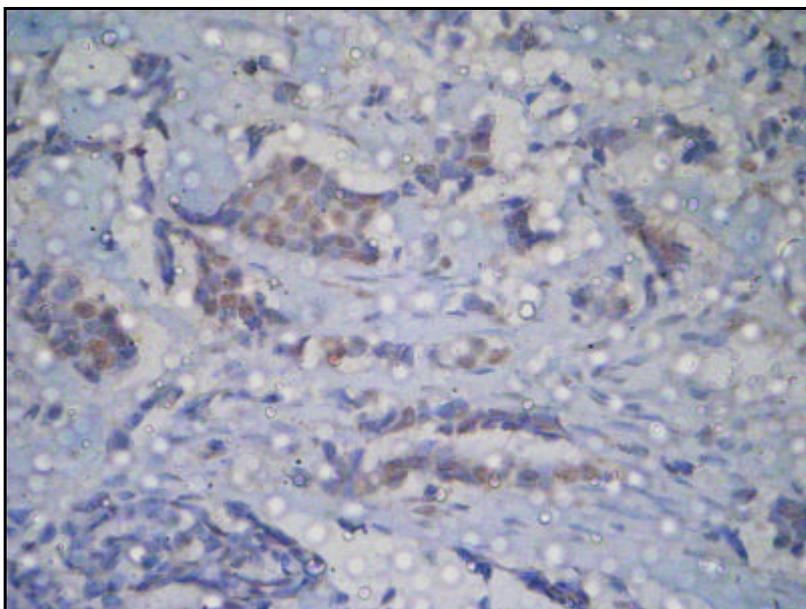


FIGURA 3 - Lâmina de carcinoma ductal de mama utilizada como controle positivo da reação imuno-histoquímica com anticorpos monoclonais para receptores de estrógeno tipo beta, aumento de 400X

Todos os fragmentos foram submetidos à coloração através de imunohistoquímica para material parafinado, conforme descrito anteriormente, para detecção de receptores alfa e beta de estrógeno. Após coloração foi realizada análise sob microscopia de luz observando-se (Figuras 4 a 9 e Quadro 2):

a) Não houve expressão de receptores alfa de estrógeno em uma amostra de cabeça de concha nasal inferior de um paciente do sexo feminino; e em amostras de cabeça, corpo e cauda de concha nasal inferior de um paciente do sexo masculino.

b) Todas as demais amostras apresentaram expressão de receptores de estrógeno alfa e beta no citoplasma de células do epitélio glandular da lâmina própria e no citoplasma de algumas células do epitélio respiratório.

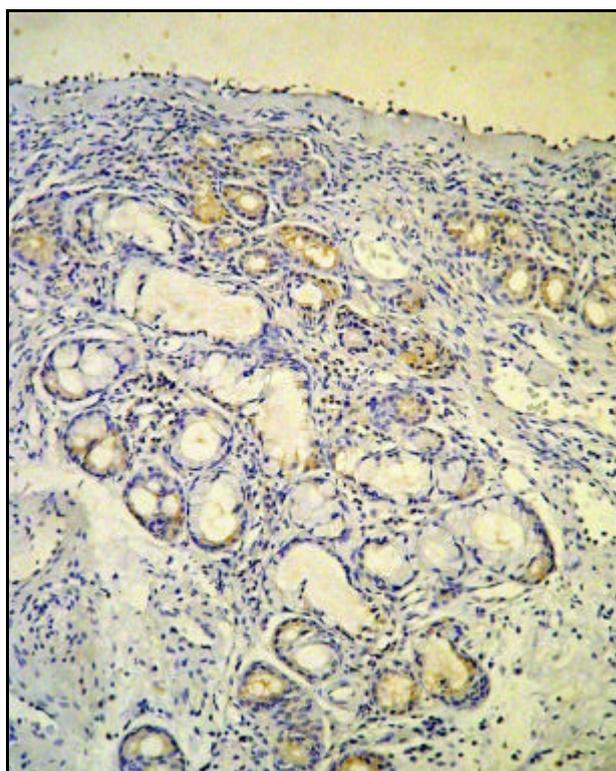


FIGURA 4 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo feminino exibindo reação imuno-histoquímica positiva para receptores alfa de estrógeno em células do epitélio glandular na lâmina própria, aumento de 200X

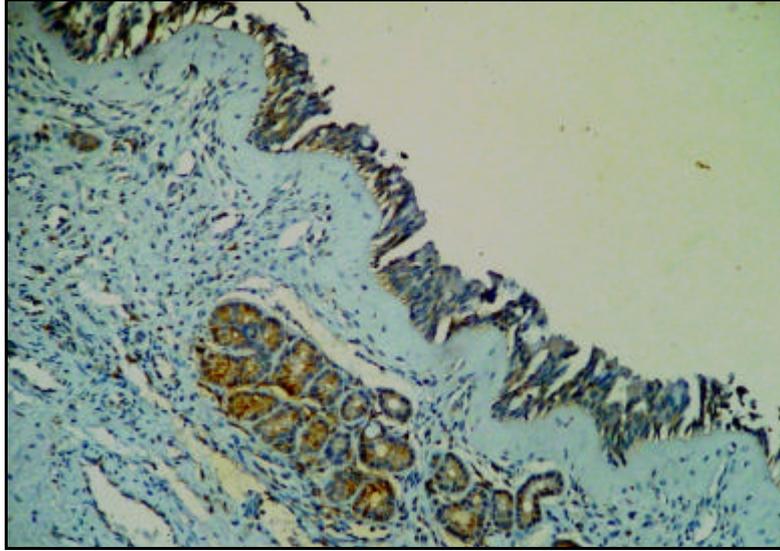


FIGURA 5 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo feminino exibindo reação imunohistoquímica positiva para receptores beta de estrógeno em células do epitélio glandular e do epitélio respiratório, aumento de 100X

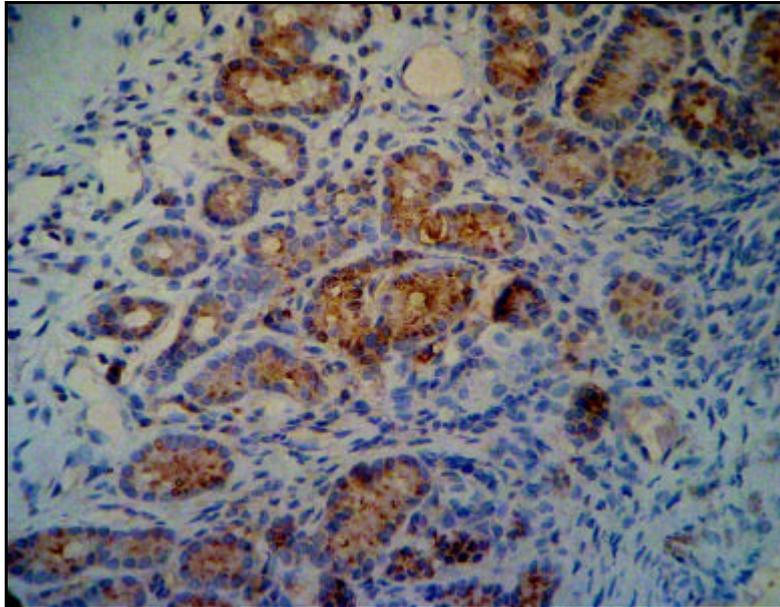


FIGURA 6 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo feminino exibindo reação imunohistoquímica positiva para receptores beta de estrógeno em glândulas seromucosas da lâmina própria, aumento de 200X

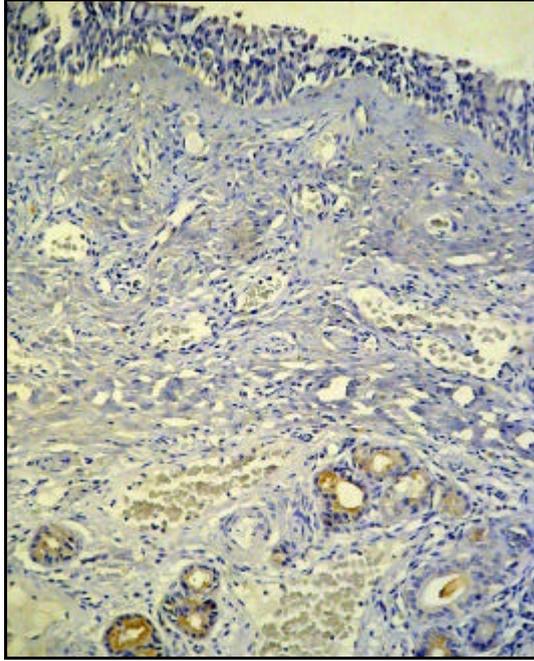


FIGURA 7 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo masculino exibindo reação imuno-histoquímica positiva para receptores alfa de estrógeno em células do epitélio glandular e do epitélio respiratório, aumento de 100X

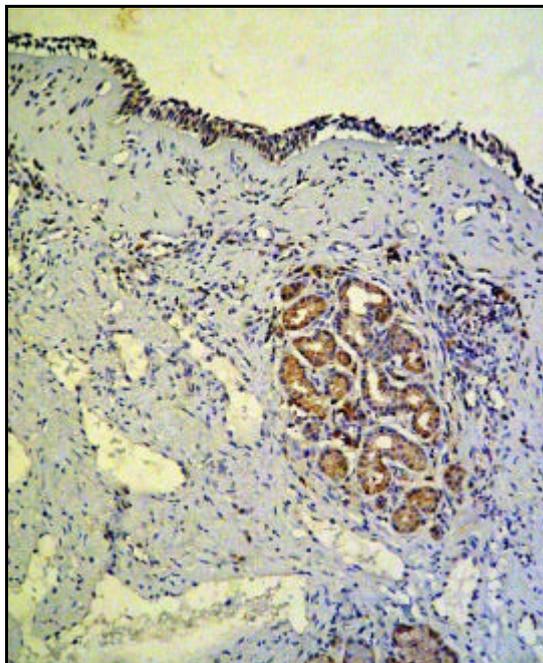


FIGURA 8 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo masculino exibindo reação imuno-histoquímica positiva para receptores beta de estrógeno em células do epitélio glandular e do epitélio respiratório, aumento de 100X

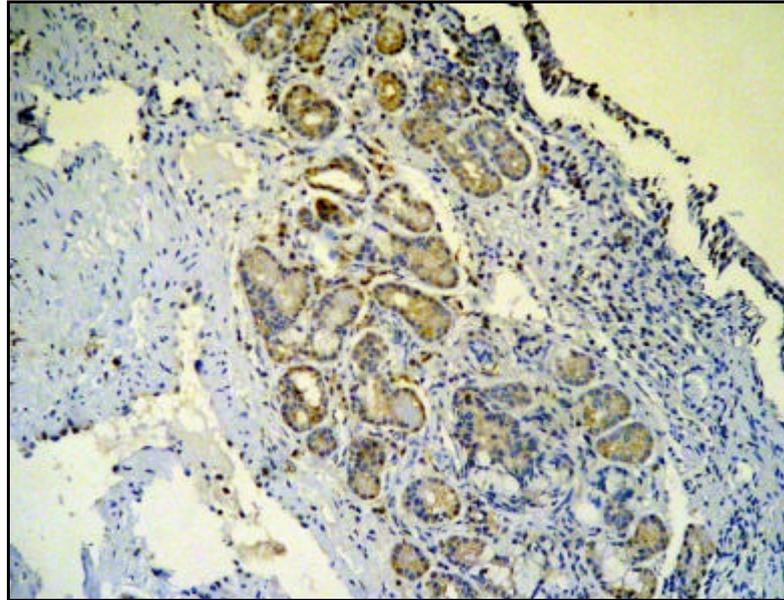


FIGURA 9 - Lâmina de mucosa de concha nasal inferior de paciente do sexo masculino exibindo reação imuno-histoquímica positiva para receptores beta de estrogênio em células do epitélio glandular, aumento de 200X

TABELA 1 - Receptores para estrogênio tipo alfa e beta em cabeça corpo e cauda de conchas nasais inferiores

Nome	Idade	Sexo	Imuno-histoquímica					
			cabeça		corpo		cauda	
			Alfa	Beta	Alfa	Beta	Alfa	Beta
A.A.P.	26	F	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
J.V.S.	45	M	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
R.Z.	42	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
A.A.R.R.	31	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
S.S.L.A	24	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
S.A.S.	19	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
M.F.M.	60	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
F.P.N.	22	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
C.F.L.	29	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
C.C.D.	23	M	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
K.S.L.	28	F	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

F = feminino; M = masculino, (-) = negativo; (+) = positivo

4 DISCUSSÃO

Os hormônios são moléculas que se comunicam com células distantes de seu órgão sintetizador, as quais são carregadas através da corrente sanguínea. Funcionam como moléculas sinalizadoras que atuam em células-alvo, ou seja, aquelas células que expressam receptores específicos, coordenando assim o crescimento, diferenciação e o metabolismo celular em diferentes órgãos e tecidos (Darnell, 1995).

O estrógeno faz parte da superfamília dos hormônios esteroidais e desempenha diferentes funções em vários tecidos do corpo humano, como já foi descrito em estudos de Kuiper et al (1997), Brandenberger et al (1997), Enmark, Gustafsson (1999), Pavao, Traish (2001) e Stabile et al (2002).

A relação entre mucosa nasal e estrógeno é postulada por estudos clínicos que colocam a existência de uma entidade denominada rinite hormonal, ou seja, afecções nasais ocasionadas por variações nos níveis de estrógeno, segundo revisão literária de Settipane, Lieberman (2001), Scadding (2001) e Garay (2004).

Assim, vários estudos têm sido realizados para melhor caracterizar essa associação. Na mucosa nasal de cobaias, estudos de Mortimer et al (1936), Taylor (1961), Helmy et al (1975), Li (1991), Zhao et al (1994), Dong et al (1998) e Qi et al (2003) mostram que o aumento nos níveis séricos de estrógeno podem ocasionar alterações histológicas e histoquímicas como: espessamento da mucosa nasal, edema, dilatação e congestão capilar, hiperplasia e hiperatividade glandular.

Similarmente, na mucosa nasal de humanos, os trabalhos de Topozada et al (1981, 1982, 1984) e Topozada (1988) tiveram grande contribuição na literatura pelos estudos experimentais os quais demonstraram alterações morfológicas nasais relacionadas com o estrógeno tais como: metaplasia escamosa epitelial, aumento na concentração de ácido hialurônico, hiperplasia glandular, proliferação histiocítica,

aumento na deposição de tecido fibroso na lâmina própria. Além de alterações histoquímicas como: aumento das atividades metabólicas, secretórias, glandulares e histiocíticas. Topozada et al (1981, 1982), Topozada (1988) e Konno et al (1986) chegam a relatar que as alterações histoquímicas e histológicas encontradas são sugestivas de uma elevada atividade colinérgica (função secretora). Os estudos de Guerrier, Morineau (1988), de Caruso et al (2003) e Nappi et al (2003), também observaram correlação entre aumento nos níveis séricos de estrógeno e alterações histológicas nasais, principalmente no que se refere à hiperplasia glandular e ao edema de mucosa.

Trabalhos como os publicados por Navarrete-Palacios et al (2003) e Caruso et al (2003) corroboram com os anteriores, uma vez que, através de estudos citológicos da mucosa nasal, demonstram que a mucosa nasal sofre alterações tróficas em concordância aos níveis séricos de estrógeno, similar ao que ocorre na mucosa vaginal, como já é bem conhecido.

Através de estudos clínicos, autores como Schiff (1968), Armengot et al (1990b), Haeggstrom et al (2000), Caruso et al (2001) e Philpott et al (2004b), encontraram correlação entre o aumento nos níveis séricos hormonais e o surgimento de sintomas nasais associados a rinopatia, como: obstrução nasal, devido ao edema de conchas nasais inferiores, e rinorréia.

Já estudos de Ellegard, Karlsson (1994) e Grillo et al (2001) não encontraram associação entre alterações clínicas nasais e aumento nos níveis séricos de estrógeno, uma vez que em seus estudos a congestão nasal ocorreu durante o ciclo menstrual, ou seja, quando o nível de estrógeno encontra-se baixo.

Schreiber (1973) e Pelikan (1978) associaram os sintomas nasais a uma resposta alérgica de hipersensibilidade imediata ao estrógeno, pois essas alterações

só foram encontradas em pacientes portadoras de rinoapatia alérgica, porém, o trabalho de Salaroli et al (2001) comparou mulheres portadoras de rinoapatia alérgica, usuárias e não usuárias de ACO, e não foi encontrada diferença em ambos os grupos.

A rinite gestacional associada ao aumento dos níveis sanguíneos de estrógeno é descrita nos trabalhos de Hamano et al (1998a e 1998b), Bende, Gredmark (1999) e Philpott et al (2004^a). Porém, estudos de Mabry (1986) e de Ellegard (2003 e 2004), avaliaram que, durante a gestação, apenas 35% das mulheres avaliadas apresentaram sintomas de rinoapatia enquanto que 39% apresentaram melhora destes, não havendo correlação entre rinite e gravidez. Esses estudos postulam que a rinite durante a gestação, em alguns casos específicos, possa ser ocasionada por alterações emocionais comuns a época da gestação, gerando um desequilíbrio entre o sistema nervoso autônomo, ou pelo aumento nos níveis séricos de hormônio do crescimento placentário.

Devido a esta falta de consenso na literatura, e, em busca de melhor compreensão sobre a fisiologia da mucosa nasal em relação a sua resposta aos níveis séricos de estrógeno, Brittebo (1985) localizou receptores de estrógeno na mucosa nasal de cobaias. Em seguida, seguiram-se estudos em humanos, observando-se positividade na pesquisa de receptores de estrógeno na mucosa nasal nos trabalhos de: Molteni et al (1981), Siivonen (1994), Leimola-Virtanen et al (2000), Bowser, Riederer (2001), Balbani (2001), Nappi et al (2003) e Shirasaki et al (2004). Os únicos trabalhos que não encontraram essa positividade foram os de Wilson et al (1986) e de Paulsson et al (1997), provavelmente por dificuldades técnicas, mesmo porque as técnicas de imuno-histoquímica são relativamente recentes.

No trabalho de Balbani (2001), a pesquisa foi realizada com anticorpos monoclonais para receptores de estrógeno inespecíficos, encontrando-os em nenhum paciente do sexo feminino e em 60% dos pacientes do sexo masculino no citoplasma de glândulas seromucosas. Importante ressaltar, também, que todos os pacientes possuíam sintomas de rinopatia. Já o estudo de Shirazaki et al (2004), foi realizado com análise imuno-histoquímica específica para receptores alfa e beta de estrógeno e também por RT-PCR, que localizou receptores de estrógeno tipo alfa no núcleo de mastócitos presentes na lâmina própria e no citoplasma de células epiteliais; e RE β no núcleo de células do epitélio glandular da lâmina própria, também em uma amostra populacional portadora de rinopatia crônica.

O presente estudo detectou a presença de receptores de estrógeno beta em 100% das amostras e alfa em 88% das amostras, no citoplasma das glândulas seromucosas de acordo com Nappi et al (2003), Balbani (2001) e Bowser, Riederer, (2001). O fato dos receptores terem sido encontrados no citoplasma de células do epitélio glandular pode indicar alguma função desempenhada pelo estrógeno na mucosa nasal no que diz respeito à atividade secretora, como já descrito em vários estudos anteriores como, por exemplo: Helmy et al (1975), Konno et al (1986), Topozada et al (1981), Armengot et al (1990b), Nappi et al (2003). Porém, considera-se positividade para ação do receptor de estrógeno quando a coloração é encontrada no núcleo celular, local onde o receptor acopla-se ao DNA celular desempenhando assim suas funções específicas através da transcrição genética, conforme observado nos cortes de carcinoma ductal de mama. Entretanto, sabe-se que os receptores de estrógeno encontram-se, normalmente, dispersos no citoplasma. O estrógeno (hormônio lipossolúvel) atravessa a membrana celular e liga-se a seu receptor no citoplasma, daí então é que o complexo hormônio-receptor

penetra no núcleo celular e acopla-se ao DNA desempenhando assim suas funções como já descrito.

Em outros tecidos do corpo humano, não associados à função reprodutora, autores como Yih et al (2000), Zhao et al (2001) e Valimaa et al (2004) descreveram a localização de receptores de estrógeno respectivamente em: gengiva, pólipos nasais, e, mucosa oral e glândulas salivares. Zhang et al (2004), através de estudo imuno-histoquímico e análise por RT-PCR observaram que em oligodendrócitos os receptores para estrógeno tipo beta são citoplasmáticos enquanto que os do tipo alfa são nucleares. Esses mesmos autores citam a importância funcional dos receptores citoplasmáticos através da ação por vias não genômicas, que incluem reações em cascata via segundo mensageiro, as quais modulam os canais de cálcio. Kalesnykas et al (2005) relatam que no citoplasma celular, os receptores de estrógeno também podem estar associados com a proteína do choque térmico 90 (Htsp 90), a qual é responsável pela inibição da ligação do complexo hormônio-receptor com o DNA; além disso, os autores citam que os receptores de estrógeno podem estar envolvidos na transcrição genética por outras vias indiretas, através da reação com proteínas presentes no citoplasma.

O emprego de diferentes anticorpos para realização de imuno-histoquímica em relação a receptores alfa e beta de estrógeno é interessante, pois aumenta a sensibilidade e especificidade do método. Além disso, recentemente discute-se que a existência desses dois subtipos de receptores seria responsável pela seletividade da ação hormonal em órgãos-alvo reprodutores ou não. Múltiplas interações ocorrem entre esses dois receptores, inclusive a modulação da expressão de RE α no útero e no cérebro pelo RE β . A habilidade de esses receptores desencadear respostas genéticas associadas ao estrógeno é a mesma. A concentração desses

receptores parece ser diferente em cada tecido. O receptor de estrógeno α ($RE\alpha$) é mais encontrado em órgãos envolvidos na reprodução como útero, vagina e mama. O receptor de estrógeno, por sua vez é mais encontrado em tecidos do sistema nervoso central, cardiovascular, trato gênito-urinário, trato gastro-intestinal, mucosa oral e de glândulas salivares e pulmão (Pavao, Traish, 2001).

Em nosso trabalho a concentração de $RE\beta$ pareceu ser mais importante devido ao maior número de células do epitélio glandular coradas e também à intensidade da coloração. Porém, caberá a um próximo estudo análise morfométrica e estatística para melhor avaliação desses e demais dados relevantes.

O achado no presente estudo de receptores para estrógeno apenas no citoplasma celular, diferente do estudo de Shirasaki et al (2004), que localizou $RE\beta$ no núcleo, porém semelhante aos trabalhos de Bowser, Riederer (2001) e de Balbani (2001), indica a necessidade de melhores estudos futuros, devido à falta de consenso na literatura atual, sobre a localização celular desses receptores. Além disso, seria interessante a realização de estudos semelhantes aos de Kalesnykas et al (2005), para se averiguar uma possível ação desses receptores no citoplasma celular por vias não genômicas. Outra possibilidade é da migração do complexo hormônio-receptor para o núcleo celular só ocorrer em algumas situações específicas, possibilitando a coloração observada no estudo de Shirasaki et al (2004), realizado em pacientes portadores de rinopatia. Com isso vê-se a necessidade de novos estudos comparando pacientes de ambos os sexos com diferentes afecções nasais.

A maioria dos trabalhos estudados evidencia que o estrógeno desempenha alterações na mucosa nasal. No presente estudo, a presença de receptores de estrógeno, principalmente no citoplasma de células do epitélio glandular, é muito significativa, contrariando o raciocínio desses receptores serem um achado casual.

Assim, as próximas metas, dentro dessa linha de pesquisa, serão:

a) Definição da concentração de receptores alfa e beta de estrógeno por análise morfométrica.

b) Definição da prevalência desses receptores em diferentes regiões da concha nasal inferior (cabeça, corpo e cauda).

c) Análise estatística dos fatores acima e correlação com sexo e idade dos pacientes.

d) Comparação com indivíduos portadores de afecções nasais.

5 CONCLUSÃO

A pesquisa de receptores alfa e beta de estrógeno na mucosa de conchas nasais inferiores, através de método imuno-histoquímico, revelou:

a) Presença de receptores de estrógeno tipo beta em todas as amostras avaliadas, no citoplasma de células do epitélio glandular, e em algumas células do epitélio respiratório por toda extensão da mucosa das conchas nasais inferiores (cabeça, corpo e cauda).

b) Os receptores de estrógeno tipo alfa foram detectados em 88% das amostras estudadas, também no citoplasma de células do epitélio glandular e em células do epitélio respiratório, por toda extensão da mucosa das conchas nasais inferiores.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Armengot M, Basterra J, Marco J. Nasal mucociliary function during the menstrual cycle in healthy women. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1990b; 111(2):107-9.

Armengot M, Marco J, Ruiz M, Baixauli A. Hormones and the nasal mucosa. A bibliographic review. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1990a; 17(3):317-28.

Balbani APS. Ação do estrógeno e progesterona na mucosa nasal humana: avaliação do transporte mucociliar nasal de sacarina e pesquisa de receptores hormonais através de método imuno-histoquímico. Tese (Doutorado): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2001.

Bende M; Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope* 1999; 109:1108-10.

Bernheimer LB, Soskin S. Mechanism of effect of estrogen on nasal mucosa in atrophic rhinitis. *Arch Otolaryngol* 1942; 32: 57-9.

Bowser C, Riederer A. Detection of progesterone receptors in connective tissue cells of the lower nasal turbinates in women. *Laryngorhinootologie* 2001; 80(4):182-6.

Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V, Jaffe RB. Tissue distribution of the estrogen receptors alpha and beta mRNA in the midgestacional human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3509-12.

Brittebo EB. Localization of oestradiol in the rat nasal mucosa. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1985; 57(4):285-90.

Caruso S, Grillo C, Agnello C, Maiolino L, Intelisano G, Serra A. A prospective study evidencing rhinomanometric and olfactometric outcomes in women taking oral contraceptives. *Hum Reprod* 2001; 16(11):2288-94.

Caruso S, Roccasalva L, Fazio E, Sapienza G, Agnello C, Ficarro S, Mari L, Serra A, Cytologic aspects of the nasal respiratory epithelium in postmenopausal women treated with hormone therapy. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 543-9.

Davis AE, Smallman LA. An ultrastructural study of the mucosal surface of the human inferior concha. I. Normal appearances. *J Anat* 1988; 161:61-71.

Dong Z, Zhu J, Sun S. The effect of tamoxifen on experimental nasal hypersensitivity. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1998; 12(4):174-6.

Ellegard E, Karlsson G. Nasal congestion during the menstrual cycle. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:400-3.

Ellegard E, Oscarsson J, Bougossa M, Igout A, Hennen G, Eden S, Karlsson G. Serum level of placental growth hormone is raised in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (4):439-43.

Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26(3):149-59.

Ellegard, EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003; 2(6):469-75.

Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med* 1999; 246(2): 133-8.

Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Freid G, Nordenskjöld M, Gustafsson JA. Human estrogen receptor β -gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12):4258-65.

Garay R. Mechanisms of vasomotor rhinitis. *Allergy* 2004; 59(suppl. 76):4-10.

Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bonert JM, Argos P, Chambon P. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986; 320:134-9.

Grillo C, La Mantia I, La Boria A, Triolo C, Intelisano G, Scollo A, Caruso S. Rhinomanometric and olfactometric variations throughout the menstrual cycle. *Am Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(8):785-9.

Guerrier Y, Morineau CH. Nez et sexualité. *Cahiers d'ORL* 1988; 23(6):399-425.

Haeggstrom A, Ostberg B, Stjerna P, Graf P, Hallen H. Nasal mucosal swelling and reactivity during a menstrual cycle. *ORL* 2000; 62:39-42.

Hamano N, Terada N, Maesako K, Ikeda T, Fukuda S, Wakita J, Yamashita T, Kono A. Expression of the histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells - The effects of sex hormones. *Int Arch Allergy Immunol* 1998a; 115(3):220-7.

Hamano N, Terada N, Maesako K, Numata T, Konno A. The effects of sex hormones on the eosinophilic inflammation of nasal mucosa. *Alergy Ast Proc* 1998b; 19(5): 263-9.

Helmy AM, El-Ghazzaw IF, Handeur MA, Shehata MA. The effect of oestrogen on the nasal respiratory mucosa - An experimental histopathological and histochemical study. *J Laryngol Otol* 1975, 39:1229-41.

Henderson ID. Cyclical changes in female nasal mucus. *J Clin Endocrinol* 1956; 16:905-8.

Kalesnykas G, Roschier U, Puolivali J, Wang J, Miettinen R. The effect of aging on the subcellular distribution of estrogen receptor-alpha in the cholinergic neurons of transgenic and wild-type mice. *Eur J Neuro* 2005; 21:1437-42.

Konno A, Terada N, Okamoto Y. Effects of female hormones on the muscarinic and α 1-adrenergic receptors of the nasal mucosa. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986; 48:45-51.

Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikki M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:5925-30.

Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of the estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.

Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjanen S. Expresión of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas* 2000; 36:131-7.

Li N. Effect of over dose sex hormone on rabbit's nasal mucosa. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1991; 26(2):85-7, 125.

Lippincott LH, Amedee RG. ENT issues in pregnancy. *J La State Med Soc* 1999; 151(7):350-4.

Mabry RL. Rhinitis of pregnancy. *South Med J* 1986; 79:965-71.

Molteni A, Warpeha RL, Brizio-Molteni L, Fors EM. Estradiol receptor binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue. *Arch Surg* 1981; 116:207-10.

Mortimer H, Wright RP, Collip JB. The effect of the administration of oestrogenic hormones on the nasal mucosa of the monkey. *Can Med Assoc J* 1936; 35:503-12.

Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392:49-53.

Nappi C, Sardo AS, Guerra G, Bifulco G, Testa D, Di Carlo C. Functional and morphologic evaluation of the nasal mucosa before and after hormone therapy in postmenopausal women with nasal symptoms. *Fertil Steril* 2003; 80(3):669-71.

Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R, Correlation between cytological characteristics of the nasal epithelium and the menstrual cycle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(4):460-3.

Paech K, Webb P, Kuiper GGJM, Nilsson S, Gustafsson JA, Kushner PJ, Scanlan T. Differential ligand activation os estrogen receptors ER α and ER β at AP1 Sites. *Science* 1997; 277, 1508-10.

Patrocínio JA, Freitas RMQ. Aspectos histológicos da mucosa da concha nasal inferior em indivíduos normais. *ACTA AWHO* 1997; 16(2):83-6.

Paulsson B, Gredmark T, Burian P, Bende M. Nasal mucosal congestion during the menstrual cycle. *J Laryngol Otol* 1997; 111(4):337-9.

Pavao M, Traish AM. Estrogen receptor antibodies: specificity and utility in detection, localization and analyses of estrogen receptor alpha and beta. *Steroids* 2001; 66:1-16.

Pelikan Z. Possible immediate hypersensitivity reaction of the nasal mucosa to oral contraceptives. *Ann allergy* 1978; 40:211-9.

Philpott CM, Conboy P, Al-Azzawi F, Murty G. Nasal physiological changes during pregnancy. *Clin Otolaryngol* 2004a; 29(4):343-51,.

Philpott CM, El-Alami M, Murty GE. The effect of the steroid sex hormones on the nasal airway during the normal menstrual cycle. *Clin Otolaryngol* 2004b; 29(2):138-42.

Qi BM, Tian XH, Wang JB. Protective effect of daizein on apoptosis cells of nasal mucosas in ovariectomized rats. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2003; 38(1):29-31.

Salaroli AF, Fernandez OOA, Morandi V, Junior LAR, Ruston G R, Schmidt J M, Pereira RP. Influência ou não dos anticoncepcionais orais na rinite alérgica. *JBM* 2001; 81:31-4.

Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:15-20.

Schiff M. The "pill" in otolaryngology. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1968; 72(1):76-84.

Schreiber U. Vasomotor rhinitis with hormonal contraception. *HNO* 1973; 21(6):180-1.

Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(5):494-507.

Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E, Konno N, Sato J, Narita S, Himi T. Expression and localization of steroid receptors in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:958-63.

Siivonen L. Sex steroid receptors in papilloma, normal mucosa and polyps of the nose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56(3):154-6.

Stabile LP, Davis AL, Gusbish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, Finkelstein S, Siegfried JM. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62(7):2141-50.

Taylor, M. An experimental study of the influence of the endocrine system on the nasal respiratory mucosa. *J Laryngol Otol* 1961; 75:972-7.

Toppozada H, Michaels L, Toppozada M, El-Ghazzawi I, Talaat A, Elwany S. The human nasal mucosa in the menstrual cycle. *J Laryngol Otol* 1981; 95:1237-47.

Toppozada H, Michaels L, Toppozada M, El-Ghazzawi I, Talaat A, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. *J Laryngol Otol* 1982; 96:613-26.

Toppozada H, Toppozada M, El-Ghazzawi I, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in females using contraceptive pills. *J Laryngol Otol* 1984; 98:43-51.

Toppozada H. The human nasal mucosa in the menopause. *J Laryngol Otol* 1988; 102:314-8.

Välilmaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkela S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M. Estrogen receptor- β is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol* 2004; 180:55-62.

- Wilson JA, Hawkins RA, Sangster K, von Haacke NP, Tesdale A, Leese AM, Murray JA, Maran AG. Estimation of oestrogen and progesterone receptors in chronic rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1986; 11(4):213-8.
- Yih WY, Richardson L, Kratochvil J, Avera SP, Zieper MB. Expression of estrogen receptors in desquamative gingivitis. *J Periodontol* 2000; 71:482-7.
- Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, De Cremoux P, De Rycke Y, Nicolas A, Boudou E, Vincent-Salomon A, Magdelenat H, Sastre-Garau X. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology* 2000; 37(6):536-45.
- Zhang Z, Cerghet M, Mullins C, Williamson M, Bessert D, Skoff R. Comparison of in vivo and in vitro subcellular localization of estrogen receptors α and β in oligodendrocytes. *J Neurochem* 2004; 89(3):674-84.
- Zhao X, Dong Z, Yang Z. An experimental observation on the influence of the different levels of estradiol on the nasal mucosa. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1994 29(2):98-100.
- Zhao XJ, McKerr G, Dong Z, Higgins CA, Carson J, Yang ZQ, Hannigan BM, Expression of oestrogen and progesterone receptors by mast cells alone, but not lymphocytes, macrophages or other immune cells in human upper airways. *Thorax* 2001; 56:205-11.

FONTES CONSULTADAS

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR-6023: Informação e documentação, referências-elaboração. Rio de Janeiro; 2000.

Darnell JE. Molecular cell biology. 3ªed., New York: Scientific American Books, 1995.

Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa [CD-ROM]. São Paulo: Objetiva; 2001.

Dicionário médico Dorland, 25ª ed. São Paulo: Roca, 1997.

Normatização para apresentação de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo; 2004.

RESUMO

Pesquisa da presença de receptores para estrógeno tipos alfa e beta na mucosa de conchas nasais inferiores através de método imuno-histoquímico. Ieda Millas. Tese de mestrado. 2006.

A rinite não alérgica é uma doença freqüente e caracterizada por hiper-reatividade nasal que resulta em sintomas como: obstrução nasal, rinorréia e espirros, geralmente indistinguíveis dos sintomas de rinite alérgica. Desde o século 19, a rinite hormonal tem sido postulada como uma das formas de rinite não alérgica. Os estudos são baseados em observações clínicas sobre a associação entre sintomas nasais e alterações hormonais como na gravidez, na menopausa e durante o uso de anticoncepcionais hormonais orais. Contudo, até hoje existem poucos estudos explicando exatamente os mecanismos fisiopatogênicos da rinite induzida por hormônios. Muitos aspectos do desenvolvimento, diferenciação e homeostase do organismo humano são regulados por hormônios e moléculas sinalizadoras que controlam a expressão gênica por ligação com receptores protéicos nucleares, os quais são fatores transcricionais ativados por ligação específica, que regulam a expressão de genes-alvo. O estrógeno é um hormônio reconhecidamente responsável pelo crescimento e diferenciação celulares tanto em órgãos reprodutivos como nos demais. Para que o estrógeno desempenhe suas diversas funções na regulação do metabolismo celular em diferentes tecidos, é necessária a presença de receptores celulares proteicos específicos. Em 1986, Green *et al.* descobriu o primeiro receptor de estrógeno que foi denominado de receptor para estrógeno tipo alfa. Após 20 anos, em 1996, foi descoberto um segundo receptor para estrógeno denominado receptor para estrógeno tipo beta (Kuiper *et al.*, 1996). Essas duas isoformas de receptores para estrógeno com alta afinidade e especificidade em humanos, possibilitam a ação seletiva do hormônio em diferentes tecidos. Com isso, seguiram-se vários estudos buscando-se o subtipo de receptor mais prevalente em cada tecido do corpo humano. Assim, devido a evidências em literatura mostrando a relação entre rinite e estrógeno, além da postulada presença de receptores hormonais na mucosa nasal, esse trabalho tem como objetivo a

pesquisa da presença, através de método imuno-histoquímico, de receptores específicos para estrógeno (tipos alfa e beta) em conchas nasais inferiores de pacientes sem afecções nasais, para melhor caracterização futura da influência hormonal sobre os processos fisiopatológicos nasais, os quais ainda são negligenciados e pouco conhecidos na prática clínica. Para a imuno-histoquímica, foram avaliadas 33 amostras de 11 pacientes (5 do sexo feminino e 6 do sexo masculino) submetidos a cirurgia estética nasal, sem quaisquer sintomatologia nasal ou doenças associadas. Foram usados anticorpos monoclonais de camundongo contra receptor α de estrógeno anti-humano, clone 1D5, código nº M 7047 (DAKO Cytomation) e anticorpos monoclonais de camundongo contra receptor β de estrógeno anti-humano, MCA 1974ST nº 070105 (SEROTEC - Immunological excellence), para reações em tecidos fixados na parafina. Concluiu-se que houve presença de receptores para estrógeno tipo beta em todas as amostras avaliadas, no citoplasma de células do epitélio glandular e de algumas células do epitélio respiratório, por toda extensão da mucosa das conchas nasais inferiores (cabeça, corpo e cauda). Os receptores de estrógeno tipo alfa foram detectados em 88% das amostras estudadas, também no citoplasma de células do epitélio glandular e respiratório.

Descritores: Rinite, Mucosa nasal, Imunohistoquímica/métodos, Hormônios, Receptores estrogênicos

ABSTRACT

Research of the presence of estrogen receptors subtype alpha and beta in the inferior nasal turbinate mucosa by immunohistochemistry analysis. Ieda Millas. Thesis. 2006.

The nonallergic rhinitis is a common disease and characterized by nasal hyper-reactivity that results in symptoms as: itching, rhinorrhea and/or nasal congestion, generally indistinguishable from those that occur in allergic rhinitis. Since 19th century, the hormonal rhinitis has been claimed as one of the forms of nonallergic rhinitis. The studies were based on clinical comments on the association between nasal symptoms and hormonal alterations as in the pregnancy, the menopause and during of oral contraceptive use. However, until today there are few studies explaining accurately the pathophysiological mechanisms of the hormonal rhinitis. Many aspects of the development, differentiation and homeostasis of the human organism are regulated by hormones and signaling molecules that control the genetic expression by linking with nuclear protein receptor, which are transcription factors activated by specific linking, that regulate the gene-target expression. The estrogen is an admittedly responsible hormone for the cellular growth and differentiation such in reproductive organ or not. So for the estrogen to play its diverse functions in the regulation of the cellular metabolism in different organs, the presence of specific cellular receptors is necessary. In 1986, Green *et al.* discovered the first estrogen receptor that was called of estrogen receptor alpha. After 20 years, in 1996, an estrogen receptor beta was discovered (Kuiper *et al.*, 1996). These two subtypes have high affinity and specificity in human beings and make possible the selective action of the hormone in different organs. Consequently, some studies had been followed searching the subtype of the most prevalent receptor in each organ of the human body. Thus, the evidences in literature have showed the relationship between rhinitis and estrogen, beyond the claimed presence of hormonal receptor in the nasal mucosa, this study has as objective the research of the presence, through immunohistochemical method, of specific receptors for estrogen (subtypes alpha and beta) in inferior nasal turbinates of patients without nasal diseases. For the

immunohistochemical method, 33 samples of 11 patients (5 female and 6 male) submitted to nasal aesthetic surgery without any nasal symptoms or illnesses associated, had been evaluated. Mouse monoclonal antibodies against estrogen receptor alpha, clone 1D5, code nº M 7047 (DAKO Cytomation); and mouse monoclonal antibodies against estrogen receptor beta, MCA 1974ST nº 070105 (SEROTEC - Immunological excellence) had been used for reactions in tissue fixed in paraffin. In conclusion, the presence of estrogen receptor subtype beta was positive in all the evaluated samples, in the cytoplasm of gland cells and some epithelial cells, for all extension of the nasal turbinates (head, body and tail). The estrogen receptor subtype alpha had been detected in 88% of the studied samples, also in the cytoplasm of gland cells and some epithelial cells.

Key words: Rhinitis, nasal mucosa, immunohistochemistry analysis, and estrogen receptors

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)