Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY
www.bjorl.org.br

ARTIGO DE REVISÃO

Review of experimental models: sinusitis in rabbits☆,☆☆

André Coura Perez[a,b], Guilherme Pietrucci Buzatto[b,c], Ivan de Picole Dantas[b,d], João Vicente Dorgam[b], Fabiana Cardoso Pereira Valera[e], Edwin Tamashiro[e], Wilma Terezinha Anselmo Lima[e,*]

[a] *Fundação Arnaldo Vieira de Carvalho, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[d] *Irmandade de Misericórdia de Campinas, Campinas, SP, Brasil*
[e] *Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Recebido em 28 de janeiro de 2014; aceito em 23 de março de 2014

KEYWORDS
Sinusitis;
Rabbits;
Polyps

Abstract
Introduction: In order to better understand the pathophysiology of rhinosinusitis, several attempts have been made to create the disease in an animal model. Among the studied rodents each has its advantages and disadvantages. Rabbits are considered more appropriate for studies that require surgical manipulation or invasive procedures.
Objectives: To evaluate the most viable experimental model of rhinosinusitis in rabbits to be adopted in future studies.
Methods: An electronic search for studies with experimental models of rhinosinusitis in rabbits published in English and Portuguese between July of 1967 and January of 2013 was conducted in Medline, Pub Med, Cochrane, and CAPES databases, using the keywords "sinusitis", "rabbits", and "polyps".
Results: A total of 256 studies were retrieved, but in accordance with the inclusion and exclusion criteria, only ten studies were selected. Many different methods of response assessment were used in these studies.
Conclusion: To date, there is no ideal experimental model for induction of acute or chronic rhinosinusitis in rabbits, but the rhinogenic model appears to be the most viable option for the continuity of studies of the disease.
© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.07.011
☆Como citar este artigo: Perez AC, Buzatto GP, Dantas IP, Dorgam JV, Valera FC, Tamashiro E, et al. Review of experimental models: sinusitis in rabbits. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:435-40.
☆☆Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
* Autor para correspondência.
E-mail: wtalima@frnrp.usp.br (W.T.A. Lima).

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

PALAVRAS-CHAVE
Sinusite;
Coelhos;
Pólipos

Revisão dos modelos experimentais: sinusite em coelhos

Resumo
Introdução: Como forma de tornar possível o entendimento da fisiopatologia da rinossinusite é fundamental a transposição da doença em animais. Os coelhos são, dentre os roedores estudados, os animais considerados mais adequados para o estudo que exija manipulação cirúrgica ou procedimentos invasivos. Cada modelo experimental tem seus pontos favoráveis e desfavoráveis.
Objetivo: Avaliar, em coelhos, o modelo experimental de rinossinusite mais viável a ser adotado em estudos futuros.
Método: Foi realizada busca eletrônica de estudos com modelos experimentais de rinossinusite em coelhos usando as palavras-chave (sinusite/coelhos/pólipos) em inglês e português nas principais bases de dados eletrônicas: Medline, PubMed, Cochrane e CAPES, publicados no período de julho de 1967 a janeiro de 2013.
Resultados: Foram encontrados 256 artigos, mas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão apenas 10 foram selecionados. Muitos métodos distintos de avaliação de resposta foram utilizados nesses estudos.
Conclusão: Não existe, até o momento, um modelo experimental ideal para a indução de rinossinusite aguda ou crônica em coelhos, porém o modelo rinogênico parece ser a proposta mais viável para a continuidade dos estudos sobre a doença.
© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A rinossinusite crônica (RSC) é um dos problemas de saúde mais comuns na população, com custos médicos significativos. Segundo Bhattacharyya (2003), o custo/ano por paciente com RSC é da ordem de 1.539 dólares, com 4,8 dias de absenteísmo. Cerca de 135 em cada 1.000 americanos, ou 31 milhões de pessoas, são afetadas por ano nesse país, com custo total de seis bilhões de dólares.[1-3]

A fisiopatologia da RSC continua incerta até hoje, e a hipótese mais aceita é a de uma doença crônica inflamatória e multifatorial, com provável predisposição genética. Alguns fatores relacionados incluem: biofilmes, osteíte, alergia, distúrbios imunológicos, fatores intrínsecos das vias aéreas superiores, superantígenos do *Staphylococcus aureus*, inflamação eosinofílica induzida por colonização fúngica, e perturbações metabólicas, como a hipersensibilidade à aspirina.[3] Acredita-se que vários padrões inflamatórios estejam envolvidos e que possam interferir, por exemplo, no prognóstico pós-operatório.[3,4]

Com o intuito de entender melhor a fisiopatologia da rinossinusite aguda e crônica, foram encontradas, na literatura mundial, diversas tentativas de transposição de rinossinusite em animais. Os estudos com roedores são os mais frequentes, e aparentemente há uma razão fisiopatológica para que isso ocorra, visto que tanto a anatomia quanto a fisiologia nasal desses animais se assemelham às características humanas.[5]

Dentre os roedores estudados, os coelhos, as cobaias albinas e os ratos *Wistar* e *Sprague-Dawley* se destacam, sendo os primeiros considerados mais adequados para estudos em que sejam exigidos manipulação cirúrgica ou procedimentos invasivos.[5]

Os estudos para indução de um modelo experimental de RSC sugerem desde manobras de obliteração das fossas nasais e dos óstios de drenagem sinusal, instilação de mediadores do processo inflamatório nos seios paranasais, até a colocação de materiais que atuem como meio de cultura nas fossas nasais.[6,7]

Além desses métodos considerados assépticos, há estudos que utilizam a inoculação *in vivo* de agentes infecciosos, fúngicos, bacterianos e virais.[6,7]

Cada modelo tem seus pontos favoráveis e desfavoráveis. No entanto, não existe consenso sobre qual seria o ideal para ser aplicado em estudos experimentais.

O objetivo deste estudo foi avaliar o modelo experimental de indução de rinossinusite em coelhos que seja o mais viável para ser adotado em futuras pesquisas sobre rinossinusites agudas e crônicas.

Materias e métodos

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal Protocolo nº 132/2010.

Pesquisa na literatura

Foi realizada busca eletrônica nas principais bases de dados eletrônicas (PubMed, Bireme, Cochrane e Capes) de estudos com modelos experimentais de indução de rinossinusite aguda e crônica, utilizando-se a combinação de palavras-chave (sinusite, coelhos, pólipos) em inglês e português, publicados no período de julho de 1967 a janeiro de 2013.

As referências citadas nos estudos selecionados, prévios a 1967, foram analisadas por meio de busca ativa manual.

Seleção dos estudos

Foram incluídos os estudos prospectivos que apresentassem algum modelo experimental de indução de rinossinusite aguda ou crônica com metodologia original publicados na língua inglesa e/ou portuguesa. As publicações em outras línguas que não a inglesa ou a portuguesa foram excluídas. Também foram excluídos trabalhos com metodologias repetidas em outras publicações.

Foram encontrados 256 artigos nas bases de dados Pudmed e Medline e dois no Lilacs e, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, dez estudos foram selecionados (fig. 1).

Coleta de dados

Os materiais e métodos empregados, tanto na indução de rinossinusite quanto para a avaliação da resposta e os resultados obtidos, foram analisados e serão apresentados a seguir.

Os estudos elencados analisaram a resposta aos diversos estímulos ao desenvolvimento de rinossinusite aguda e crônica. Como o período compreendido entre as publicações é amplo (1941-2010), muitos métodos distintos de avaliação de resposta foram encontrados: desde a observação macroscópica da presença de secreção e/ou inflamação, análise histológica, microbiológica, análise do fluxo sanguíneo no tecido até as técnicas mais modernas, como as microscopias ótica e eletrônica e a endoscopia. O período de avaliação da incidência de sinais do desenvolvimento de rinossinusite RS (+) ou não RS (−) variou entre cinco dias e 16 semanas.

Resultados

Hilding et al.[8] (1941) estudaram quatro grupos, todos com n = 3, e um grupo controle, com n = 6. No grupo I foi realizado o alargamento do óstio natural do seio maxilar. No grupo II foi confeccionada uma janela no assoalho medial do seio; no grupo III, uma janela medial e superior; e no grupo IV, uma janela no recesso anterior do seio maxilar (tabela 1).

Foram analisados parâmetros macroscópicos, como a patência do óstio confeccionado e a presença de secreção. Por meio da dissecção buscou-se identificar sinais de inflamação da mucosa e espessamento ósseo. As janelas confeccionadas com alargamento do óstio natural e próximas ao assoalho dos seios mostraram resultados mais expressivos do que as confeccionadas nas porções anteriores e superiores.

Maeyama et al.[9] (1981) avaliaram dois grupos, ambos com n = 38. O grupo I recebeu albumina intradérmica + albumina com *Staphyloccocus. aureus* no seio maxilar. O grupo II recebeu a mesma combinação do grupo I, porém com adição de enzima proteolítica no seio maxilar (tabela 2).

Nesse caso, duas semanas após também foi realizada análise macroscópica e, com auxílio de microscopia ótica, foi verificada a presença de infiltrado eosinofílico e o aumento de células caliciformes e do grau de degeneração global do epitélio. Com a microscopia eletrônica foi analisada a degeneração da cobertura ciliar.

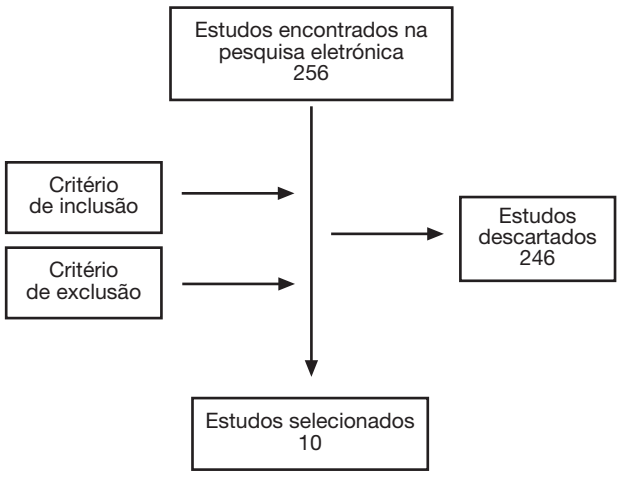

Figura 1 Fluxograma da seleção de estudos.

Tabela 1 Incidência de rinossinusite nos grupos de Hilding et al. (1941)

Grupo I: Alargamento do óstio natural	3 RS (+) / 0 RS (−)
Grupo II: Janela no assoalho medial do seio	2 RS (+) / 1 RS (−)
Grupo III: Janela medial e superior	0 RS (+) / 3 RS (−)
Grupo IV: Janela no recesso anterior	0 RS (+) / 3 RS (−)
Controle	0 RS (+) / 6 RS (−)

RS, rinossinusite.

Tabela 2 Incidência de rinossinusite nos grupos de Maeyama et al. (1981)

Grupo I: Albumina + *Staphyloccocus aureus*	RS (+)
Grupo II: Albumina + *Staphyloccocus aureus* + enzima proteolítica	RS (−)

RS, rinossinusite.

De acordo com os parâmetros avaliados, surgiram sinais de patologia aguda nos seios maxilares das amostras estudadas do grupo I, porém, com a administração de enzimas proteolíticas no grupo II houve redução dos danos macroscópicos e celulares, sugerindo que quanto maior a quantidade de enzimas proteolíticas, maior a redução de danos.

Drettner et al.[10] (1987) analisaram as relações entre inoculação de bactérias e oclusão do óstio natural dos seios maxilares em quatro grupos distintos. No grupo I (n = 17) foi realizada aplicação de Pneumococos tipo 3 e posterior oclusão do seio maxilar; no grupo II (n = 10) foram utilizados o Pneumococo tipo 3, *Pseudomonas aeruginosa* e posterior oclusão do seio maxilar; no grupo III (n = 12) foi empregado Pneumococo tipo 3, sem oclusão sinusal; e no grupo IV (n = 25) foi realizada a oclusão isolada do seio maxilar (tabela 3).

Tabela 3 Incidência de rinossinusite nos grupos de Drettner et al. (1987)

Grupo I: Pneumococos tipo 3 e oclusão do seio maxilar	RS (+)
Grupo II: Pneumococo tipo 3, *Pseudomonas aeruginosa* e oclusão sinusal	RS (+)
Grupo III: Pneumococo tipo 3 sem colusão sinusal	RS (−)
Grupo IV: Oclusão isolada do seio maxilar	RS (+)

RS, rinossinusite.

Tabela 4 Incidência de rinossinusite nos grupos de Marks (1997)

Grupo I: Esponja de polivinil + *S. pneumoniae*	83% RS (+)
Grupo II: Controle (sem sponja)	RS (−)

RS, rinossinusite.

Tabela 5 Incidência de rinossinusite nos grupos de Cetin et al. (2002)

Grupo I: Sonda 12 *Fr*.	8 RS (+) / 1RS (−)
Grupo II: Sonda 8 *Fr*.	5 RS (+) / 4 RS (−)

RS, rinossinusite; Fr., *french*.

Tabela 6 Incidência de rinossinusite nos grupos de Dufour et al. (2005)

Grupo I: *A. fumigatus*	RS (−)
Grupo II: *A. fumigatus*+ lesão da mucosa	RS (+) 20%
Grupo III: *A. fumigatus*+ oclusão sinusal	RS (+) 57%

RS, rinossinusite.

Foram avaliados o aspecto macroscópico, a histologia e o fluxo sanguíneo cinco dias após os procedimentos iniciais.

Foram encontradas bactérias em todos os grupos, mesmo naquele em que não houve inoculação bacteriana. Sinais de patologia sinusal estavam presentes em todas as amostras em que houve oclusão do seio, porém em nenhuma sem a oclusão. Portanto, a associação de seus procedimentos com oclusão do óstio de drenagem foi superior ao procedimento de não oclusão.

Hinniet et al.[11] (1992) realizaram avaliação precoce de seios maxilares após a oclusão de seu óstio natural. Eles contrapuseram a inoculação de bactérias no interior do seio maxilar com a de solução salina isotônica. Utilizaram quatro grupos com n = 5: o grupo I foi submetido à introdução de solução salina isotônica previamente à oclusão sinusal; o grupo II foi inoculado com *S. pneumoniae*; o grupo III com *H. influenzae;* e o grupo IV com *P. aeruginosa*.

A análise dos resultados foi feita com avaliação do batimento ciliar e destruição das células ciliadas por microscopia eletrônica. A solução salina, mesmo associada à oclusão sinusal, não foi capaz de induzir perda funcional de batimento ciliar ou lesão tecidual, como as amostras com bactérias inoculadas.

Marks[12] (1997) introduziu uma esponja de polivinil impregnada com bactérias patogênicas (*S. pneumoniae*) na cavidade nasal dos coelhos. Após este procedimento, realizou uma combinação de análise macroscópica e bacteriológica. O tempo de análise foi de uma até dez semanas, sendo encontrados sinais de inflamação da mucosa sinusal em 83% das amostras histológicas e em mais de 50% dos casos foram observadas bactérias nas amostras após uma semana. A intensidade dos sinais inflamatórios encontrados foram maiores nas primeiras duas semanas do experimento e o grupo controle não demonstrou alterações significativas (tabela 4).

Cetin et al.[13] (2002) também utilizaram um modelo de introdução de polivinil na fossa nasal de coelho com sondas de cinco centímetros de comprimento e dois diâmetros diferentes (8 e 12 *french*). Os autores estudaram dois grupos por meio de análise macroscópica, histológica, tomográfica e bacteriológica em uma, duas e quatro semanas (tabela 5).

A *E. coli* foi o micro-organismo mais presente na primeira semana, mas outros patógenos, como a *P. aeruginosa*, *Proteus sp* e *Enterococcus sp*, surgiram nas semanas subsequentes. Os resultados macroscópicos guardaram correlação com os achados tomográficos em todos os casos. Altas taxas de importante resposta inflamatória puderam ser observadas com o modelo rinogênico. O número de amostras positivas se elevou com o aumento do calibre das sondas utilizadas.

Dufour et al.[14] (2005) tentaram induzir o desenvolvimento de rinossinusite fúngica no seio maxilar com a inoculação de *Aspergillus fumigatus* em três grupos. No grupo I (n = 10) inocularam isoladamente o fungo; no grupo II (n = 10) provocaram lesão da mucosa e inocularam o fungo sobre a área lesada; e no grupo III (n = 17) inocularam o seio com o fungo e ocluíram o óstio de drenagem (tabela 6).

A avaliação foi realizada com bacteriologia e micologia, endoscopia e histologia 30 dias após o procedimento inicial. As amostras com inoculação de fungos isoladamente não evidenciaram os mesmos resultados das amostras inoculadas que tiveram a mucosa subjacente lesada ou o óstio do seio ocluído, nos quais os índices de positividade foram 20% e 57%, respectivamente.

Costa et al.[5] (2007) dividiram quatro grupos de coelhos, cada um com n = 5. Realizaram procedimentos a fim de provocar resposta inflamatória em um dos seios maxilares e utilizaram os seios contralaterais como controles. No grupo I foi introduzida uma esponja de banho recortada em uma das fossas nasais; no grupo II, foi instilado cianoacrilato no infundíbulo para oclusão do óstio do seio maxilar; no grupo III, o sangue periférico da própria cobaia foi manipulado por via percutânea no seio maxilar; e no grupo IV foi utilizado um preparado de toxoide estafilocócico e estreptocócico (tabela 7).

Após 15 dias, analisaram a presença de sinais histológicos de inflamação. Resultados expressivos surgiram em todos os grupos, exceto nos controles, mas a inflamação mais intensa foi relacionada às amostras submetidas à introdução de esponja de banho na cavidade nasal.

Lianget et al.[15] (2008) introduziram o Merocel® (Medtronic – Xomed) em uma das cavidades nasais de dois grupos de

coelhos por um período duas semanas. No grupo I, o Merocel® foi introduzido em uma das cavidades nasais e a outra permaneceu inalterada como controle, e no grupo II foi realizado o mesmo procedimento. No entanto, ambas as fossas nasais foram previamente tratadas com PMA (acetato miristato de forbol), um composto biologicamente ativo com capacidade de ativação da proteína C quinase e alteração da permeabilidade celular. Os autores empregaram análise macroscópica, endoscópica, tomográfica e microbiológica em 12 e 16 semanas (tabela 8).

O Merocel® foi capaz de induzir o surgimento de sinais inflamatórios em 50% das amostras que não receberam o PMA e até 70% das que receberam. Apenas 16% dos seios paranasais controles foram acometidos. Entre a 12ª e a 16ª semanas instituíram tratamento com ceftriaxone endovenoso aleatorizado para metade dos que apresentavam sinais de rinossinusite. Os que receberam tratamento apresentaram sinais de resolução do quadro em relação aos que não receberam (p = 0,00043), evidenciando tendência à reversibilidade do modelo.

Sejima et al.[16] (2010) propuseram um modelo de indução de pólipo eosinofílico avaliando quatro grupos, sendo que o grupo A serviu como controle e usou quatro coelhos (n = 4), e do grupo B ao D o número de coelhos estudados foi igual a 6 (n = 6). Nesse estudo, os coelhos dos grupos B, C e D eram sensibilizados através de injeção subcutânea de ovalbumina (OVA) nos dias 0 e 7 para, no dia 14, sofrerem um processo cirúrgico de obstrução do óstio de drenagem do seio maxilar. Após duas semanas do processo de obstrução do óstio receberam novamente ovalbumina diretamente nos seios maxilares três vezes por semana, por duas semanas, seguida de inoculação de solução salina do grupo B, solução salina com 40 microgramas/ml de VGSG (valina-glicinaserina-glutamina) no grupo C, e solução salina com PLA (poli-L-arginina) no grupo D, todos três vezes por semana, por quatro semanas (tabela 9).

Após 24 horas da última aplicação dos agentes indutores dos pólipos, os coelhos foram eutanasiados para avaliação histopatológica da mucosa do seio maxilar esquerdo por meio de coloração de hematoxilina e eosina, e as mucosas dos seios maxilares direitos foram submetidas à avaliação genética. Observou-se que o grupo A e B não apresentaram a formação de pólipos, e pólipos grandes foram observados em apenas dois dos seis coelhos do grupo C e pólipos medianos em três dos coelhos do grupo D.

Com relação ao número de eosinófilos presentes na mucosa, outro parâmetro mensurado, os grupos C e D apresentaram número significativamente maior; e o grupo D número maior que o C. A lâmina própria espessada também foi um parâmetro mais evidente no grupo D comparado ao A e B, porém, sem diferença significativa quando comparado ao grupo C. Assim, os autores conseguiram criar um modelo experimental para indução de pólipos eosinofílicos que pode ser relevante para o estudo da rinossinusite crônica em humanos.

Tabela 7 Incidência de rinossinusite nos grupos de Costa et al. (2007)

Grupo I: Esponja de banho	RS (+) / Inflamação intensa
Grupo II: Cianoacrilato	RS (+) / Inflamação moderada
Grupo III: Sangue periférico	RS (+) / Inflamação discreta
Grupo IV: Toxoides	RS (+) / Inflamação discreta
Seios maxilares controles	RS (−)

RS, rinossinusite.

Tabela 8 Incidência de rinossinusite nos grupos de Liang et al. (2008)

Grupo I: Merocel®	RS (+) 50%
Grupo II: Merocel® + PMA	RS (+) 60% - 70%
Grupo Controle: Seios maxilares contralaterais	RS (+) 16%

PMA, acetato miristato de Forbol.

Tabela 9 Incidência de rinossinusite nos grupos de Sejima et al. (2010)

Grupo A: Controle	Pólipo 0%
Grupo B: *Sensibilização (OVA) +solução salina*	Pólipo 0%
Grupo C: *Sensibilização (OVA) +VGSG*	Pólipo 33%
Grupo D: *Sensibilização (OVA) +PLA*	Pólipo 50%

OVA, ovalbumina; VGSG, valina-glicinaserina-glutamina; PLA, poli-L-arginina.

Discussão

A atual dificuldade em compreender a fisiopatologia da rinossinusite crônica é evidente. Possíveis agentes patológicos e outros inúmeros fatores causais são apresentados na literatura a cada dia, tornando fundamentais as pesquisas para novas alternativas terapêuticas. Estudos sobre novos medicamentos têm extrema importância e necessitam de modelos experimentais confiáveis.

A análise de alguns dos principais estudos sobre modelos experimentais publicados ao longo dos anos permitiu observar que, primeiramente, a maioria desses estudos, talvez pelas dificuldades técnicas de se trabalhar com animais em longo prazo, apresenta modelos de rinossinusites agudas, e apenas o estudo realizado por Sejima et al.[16] (2010) tem uma proposta diferente, com indução de pólipos eosinofílicos em seios maxilares de coelhos. Porém, os autores utilizaram número reduzido de animais em seus grupos com resultados satisfatórios de indução dos pólipos, além de uma metodologia extremamente trabalhosa.

A análise desses estudos selecionados permitiu encontrar apenas duas principais alternativas de indução de rinossinusite em coelhos até o momento, cada uma com suas vantagens e desvantagens. A primeira consiste na introdução de culturas de bactérias, fungos ou outros agentes indutores nos seios paranasais através de injeção percutânea, ou por um processo cirúrgico com abertura e exposição da mucosa e posterior inoculação dos agentes infecciosos. Em alguns

casos, esse procedimento foi associado ao bloqueio do óstio de drenagem dos seios paranasais.

A oclusão de seios paranasais inoculados com bactérias ou fungos mostrou-se um método superior em comparação com a inoculação isolada de patógenos,[10,12,14] comprovando, portanto, que alterações da fossa nasal e de sua comunicação com os seios paranasais exercem papel determinante na origem de rinossinusite.

Os estudos que não demonstraram claramente a superioridade do método de oclusão sinusal foram, a exemplo de Hinni[11] (1992), os que fizeram análises precoces. Processos que caracterizam o desenvolvimento de rinossinusite em seios ocluídos possivelmente demandem um tempo maior de exposição ao estímulo.

O segundo método dá-se por meio da introdução de corpos estranhos nas fossas nasais dos coelhos, sendo chamada pelos autores de rinossinusite rinogênica. Esse método, assim como ocorre rotineiramente com corpos estranhos nas fossas nasais de crianças, foi responsável, nos estudos avaliados, pelo surgimento de rinorreia purulenta abundante em grande parte das amostras. A obstrução da fossa nasal e a formação de secreção purulenta evoluíram para o acometimento dos seios paranasais.[5,12,13,15]

Esponjas de banho, fragmentos de sondas de polivinil, cianoacrilato e até Merocel® estiveram entre os materiais utilizados. Estes foram posicionados das mais diversas formas, tanto com a total oclusão da fossa nasal até a colocação restrita na região infundibular. Os corpos estranhos mostraram-se altamente eficazes na indução do surgimento de sinais de inflamação e rinossinusite.

Os dois métodos propõem uma intervenção na fisiologia nasossinusal dos coelhos, porém o modelo rinogênico mostra-se mais prático e fácil de ser realizado. As elevadas taxas de resposta com inflamação intensa[5] sugerem alta reprodutibilidade do método, fator muito apreciável em modelos experimentais.

A padronização da técnica de introdução do material de composição, das dimensões e do tempo de exposição é o próximo passo na obtenção de um modelo experimental confiável e de fácil reprodução, que permitirá avanços importantes nas pesquisas em rinossinusologia e melhores parâmetros de comparação entre os estudos.

A posterior obtenção de material no interior dos seios maxilares de coelhos é um procedimento de simples realização, notadamente com o uso da descalcificação e inclusão em blocos de parafina.[16] Os testes de reversibilidade do método rinogênico realizados por Liang[15] (2008) atestam para a possibilidade de utilização para pesquisa de novos fármacos.

O modelo de introdução de patógenos e procedimentos complementares, como lesões da mucosa ou oclusão de óstios de drenagem, tem como vantagem a possibilidade de estudo de patógenos específicos. No entanto, a necessidade de agressão cirúrgica dos seios para a introdução dos agentes patogênicos configura um viés importante, pois pode influenciar os fatores indutores de resposta inflamatória. Nesse aspecto, os modelos rinogênicos (introdução de corpos estranhos nas fossas nasais) se tornam menos dispendiosos, exigem menor grau de complexidade das instalações laboratoriais e independem de procedimentos invasivos para sua realização. Soma-se a isso o fato de os modelos rinogênicos serem mais facilmente executados e altamente reprodutíveis.

Conclusão

Não existe, até o momento, um modelo experimental ideal para a indução de rinossinusite aguda ou crônica em coelhos, porém, o modelo rinogênico tem se mostrado, com base na análise da literatura, a proposta mais viável para a continuidade dos estudos sobre a doença.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129:S1-32.
2. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol. 2003;17:27-32.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007;20:1-136.
4. Voegels RL, de Melo Padua FG. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:613-9.
5. Costa HO, Ruschi e Luchi GE, Augusto AG, Castro M, de Souza FC. Comparative study of several sinusitis experimental modelling techniques in rabbits. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73:627-31.
6. Schenkel EP, Simões CMO, Mengue SS, Mentz LA, Irgang BE, Stehmann JR. O espaço das plantas medicinais e suas formas derivadas na medicina científica. Caderno de Farmácia. 1985;1:65-72.
7. Krouse JH, Krouse HJ. Patient use of traditional and complementary therapies in treating rhinosinusitis before consulting an otolaryngologist. Laryngoscope. 1999;109:1223-7.
8. Hilding AC. Experimental sinus surgery: Effects of operative windows on normal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1941;50:379-92.
9. Maeyama T. A study of experimental sinusitis in rabbits. Auris Nasus Larynx. 1981;8:87-97.
10. Drettner B, Johansson P, Kumlien J. Experimental acute sinusitis in rabbit. A study of mucosal blood flow. Acta Otolaryngol. 1987;103:432-4.
11. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;107:537-48.
12. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit: a new rhinogenic model. Laryngoscope. 1997;107:1579-85.
13. Cetin CB, Kara CO, Colakoglu N, Sengul M, Pinar HS. Experimental sinusitis in nasally catheterised rabbits. Rhinology. 2002;40:154-8.
14. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Goujon JM, Grollier G, Rodier MH, Klossek JM. Experimental model of fungal sinusitis: a pilot study in rabbits. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005;114:167-72.
15. Liang KL, Jiang RS, Wang J, Shiao JY, Su MC, Hsin CH, et al. Developing a rabbit model of rhinogenic chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2008;118:1076-81.
16. Sejima T, Kajiwara D, Kikuchi H, Imayoshi S, Yamauchi T, Ichimura K. Experimentally induced eosinophilic polyps in rabbit sinuses. Am J Rhinol Allergy. 2010;24:341-7.