

PROCESSO INFLAMATÓRIO NA ASMA E RINITE ALÉRGICA

INFLAMMATORY PROCESS IN ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Rosa Maria de Carvalho*, Fernando Monteiro Aarestrup**

RESUMO

Asma e rinite são condições clínicas que frequentemente coexistem em um mesmo paciente, com forte impacto na vida social e no desempenho escolar de crianças e adolescentes. A severidade de ambas as doenças é proporcional, estando a gravidade dos sintomas de rinite alérgica relacionada à necessidade de internações nas crises de asma. Estas doenças apresentam condições fisiopatológicas semelhantes que têm como característica a reação inflamatória que ocorre na mucosa de vias aéreas, resultante de complexas interações entre células inflamatórias, estruturais e mediadores químicos, independente da intensidade da manifestação clínica. A monitoração do grau da inflamação é de fundamental importância para o controle da asma e da rinite e, para tal, são considerados ideais, além de parâmetros clínicos, marcadores laboratoriais como contagem de células inflamatórias em lavado brônquico e de vias aéreas superiores, assim como medida de fração de óxido nítrico exalado (FeNO).

PALAVRAS-CHAVE

Asma. Rinite alérgica. Óxido nítrico exalado.

ABSTRACT

Asthma and rhinitis are medical conditions that often coexist in the same patient, with strong impact on social life and school performance of children and adolescents. The severity of both diseases is proportional, with the severity of symptoms of allergic rhinitis related to the need for hospitalization in asthma attacks. These diseases have similar pathophysiological conditions that are characterized by inflammatory reaction that occurs in the airway mucosa, resulting from complex interactions between inflammatory cells, structural and chemical mediators, regardless of the intensity of the clinical manifestation. Monitoring the degree of inflammation is critical for the control of asthma and rhinitis, and to that end, are considered ideal, in addition to clinical parameters, laboratory markers as inflammatory cell counts in bronchial lavage and upper airway, as well as as fractional exhaled nitric oxide (FeNO).

KEYWORDS

Asthma. Allergic rhinitis. Exhaled nitric oxide.

1 REAÇÃO INFLAMATÓRIA NA ASMA E RINITE ALÉRGICA

Asma e rinite alérgica (RA) se manifestam por obstrução com variados graus de intensidade e reversibilidade, resultante da interação entre genética e exposição a fatores como alérgenos ambientais, cuja principal característica é a inflamação das vias aéreas. Na década de 1980, estudos evidenciaram através de broncofibroscopia, na mucosa brônquica de pacientes asmáticos mesmo fora de crise,

infiltrados de eosinófilos e mastócitos, assim como de linfócitos. O desenvolvimento de técnicas imunohistoquímica levou à identificação mais precisa das células envolvidas no processo inflamatório, destacando-se linfócitos do subtipo Th2, além de neutrófilos e produtos celulares como citocinas interleucinas (IL) 4 e IL-5, histamina, leucotrienos e imunoglobulina (Ig) E. Desta forma, o foco na asma se voltou para a complexidade da inflamação das vias aéreas que, junto com o broncoespasmo e o remodelamento brônquico, constituem a tríade desta doença (LAPA e SILVA, 2008; GERALDES, TODO-BOM, LOUREIRO, 2009).

Na asma e na RA a exposição a alérgenos desencadeia uma resposta imune imediata, caracterizada pela liberação de mediadores pré-formados como a histamina, e outra tardia, onde são liberadas citocinas com conseqüente recrutamento de células inflamatórias (CAMPOS, 2007, RODRIGUES, SANTIS, ARROBAS, 2009). Minutos após a exposição ao alérgeno ocorre, em indivíduos sensibilizados, aumento na produção de anticorpos IgE e na expressão de receptores de alta afinidade para estes na superfície dos mastócito. A ligação cruzada (*cross-linking*) conseqüente é

Correspondence Author: Fernando M. Aarestrup. fmaarestrup@hotmail.com com Universidade Federal de Juiz de Fora, Centro de Biologia da reprodução. +055. (32) 2102-3250.

* Fisioterapeuta. Professora assistente, Fisioterapia, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. Doutoranda – Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. rosacarvalhojf@yahoo.com.br

** MD. DDS. Professor associado IV, faculdade de odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora. Chefe do Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental, Centro de Biologia da reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil. fmaarestrup@hotmail.com

Received: 09/2012

Accepted: 12/2012

responsável pela indução de degranulação, síntese e secreção de mediadores inflamatórios (figura 1). Dentre os mediadores, a histamina exerce papel fundamental no aumento da permeabilidade vascular e na contração da musculatura lisa, enquanto as proteases lesam a mucosa das vias aéreas. Além disso, a liberação de mediadores lipídicos como prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária (PAF) também contribuem para a instalação de edema, broncoespasmo e aumento da produção de secreção brônquica, assim como liberação de óxido nítrico (NO) por células epiteliais, endoteliais e inflamatórias. Alguns dos mediadores liberados nesta fase também contribuirão para o desenvolvimento da fase tardia (ABBAS, LICHTMAN, 2007, GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008, LAPA e SILVA, 2008).

A fase tardia se desenvolve cerca de 2 a 6 horas após a exposição ao alérgeno, atingindo seu ápice até 9 horas depois, e se caracteriza por recrutamento e ativação de células Th2, eosinófilos e basófilos,

além de manutenção de produção de mediadores pelos mastócitos (figura 2). A produção de citocinas, como IL-4 e fator de necrose tumoral (TNF), pelos mastócitos, estimula o recrutamento de eosinófilos e neutrófilos, além de estimular a diferenciação de linfócitos em células TH2, aumentando a lesão tecidual e induzindo à produção de citocinas como IL-5 e IL-13, contribuindo assim para o agravamento da inflamação. A IL-5 funciona como um potente ativador de eosinófilos e a IL-13, além de ter ações semelhantes à IL-4, contribui para o chamado remodelamento brônquico, através de estímulo para a produção e ativação de citocinas como a TGF- β 1 e consequente síntese de colágeno por fibroblastos e macrófagos. Sendo assim, as características da inflamação nessas doenças resultam de eventos moleculares e celulares relacionados à sensibilização, desenvolvimento de células Th2, além de produção e ativação de citocinas Th2 (CAMPOS, 2007, GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008, LAPA e SILVA, 2008).

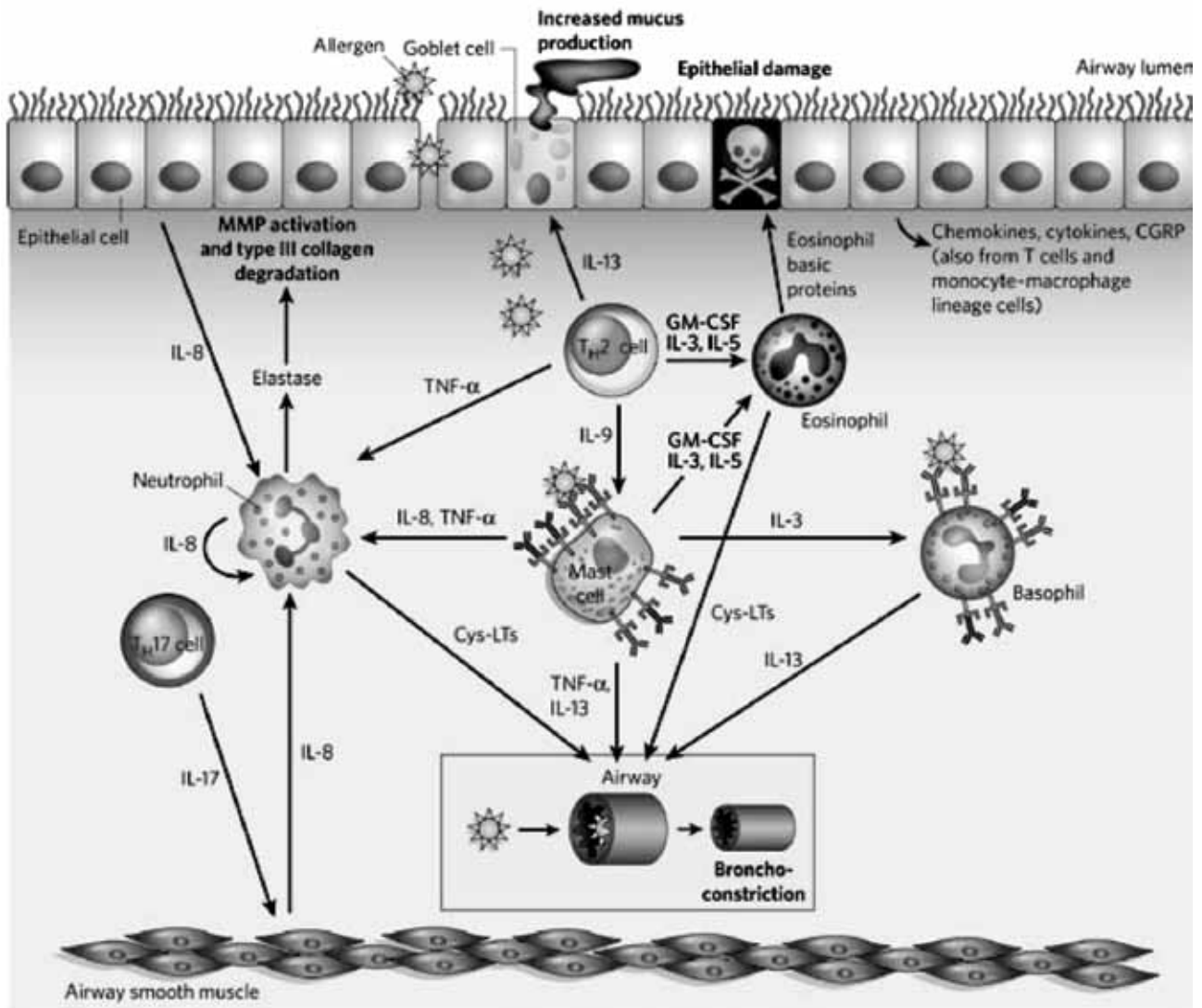


Figura 1: Fase inicial da inflamação na asma. Adaptado de GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008

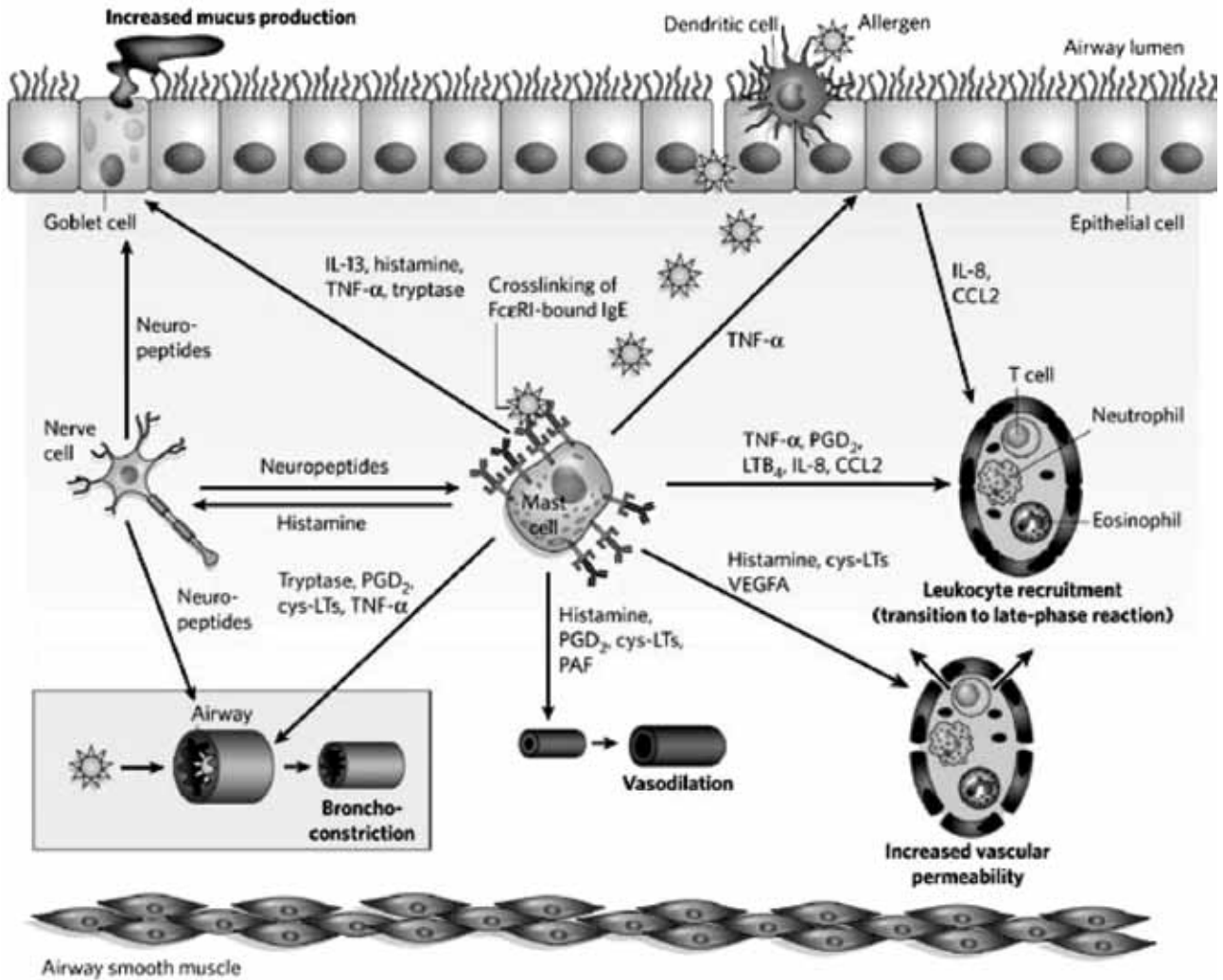


Figura 2: Fase tardia da inflamação. Adaptado de GALLI, TSAI, PILIPONSKY, 2008

Dessa forma, a presença desses mediadores pode levar ao comprometimento epitelial, culminando em lesões irreversíveis que explicam o remodelamento das vias aéreas inferiores e a possível irreversibilidade da obstrução (IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006). Na rinite alérgica, embora a inflamação seja similar ao que ocorre na asma, o remodelamento das vias aéreas superiores parece ocorrer em menor intensidade, sendo esse processo ainda pouco compreendido (CONSTANTINO, MELLO, 2009).

A liberação de NO é um importante evento no processo inflamatório e, conseqüentemente, de remodelamento das vias aéreas. O NO é um gás incolor, extremamente lábil e que se difunde facilmente entre as células, cuja síntese ocorre durante a transformação do aminoácido semiessencial L-arginina em L-citrulina e NO, em uma reação mediada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Existem três isoformas desta enzima, sendo duas constitutivas, a eNOS (endothelial NOS) e a nNOS (neuronal

NOS), e uma induzível, a iNOS. A eNOS, presente no endotélio vascular, e a nNOS, encontrada no sistema nervoso central e periférico, são liberadas em pequenas quantidades e em picos de pequena duração e estão relacionadas, respectivamente, a eventos fisiológicos como a vasodilatação e a neurotransmissão, sendo reguladas por íons cálcio. Quanto a iNOS, isoforma independente de cálcio, embora não esteja presente habitualmente nos tecidos, tem sua formação induzida por macrófagos e outros tecidos na presença de inflamação e sob ação de citocinas pró-inflamatórias, levando à formação maior e mais prolongada de NO. Sendo assim, dependendo do local onde é produzido e da quantidade, o NO exercerá diferentes papéis, regulando funções ou envolvendo-se na gênese de diversas doenças (BARNES, 1993; CHATKIN, 2000; FLORA FILHO, ZILBERSTEIN, 2000; DIAS-JUNIOR, CAU, TANUS-SANTO, 2008; IBIAPINA, 2008).

No sistema respiratório, através de funções moduladoras de resposta inflamatória aguda, o NO está relacionado à regulação da permeabilidade vascular, da infiltração de leucócitos e da ativação de mastócitos, além de ação antioxidante (WALLACE, 2005). No entanto, existem fortes evidências quanto à participação desta substância no evento inflamatório da asma. Nesta doença, as isoformas constitutivas (eNOS e nNOS) exercem função protetora das vias aéreas através da broncodilatação, enquanto a iNOS exerce efeito considerado tóxico. Esta isoforma se relaciona à defesa imunológica do epitélio brônquico contra alérgenos que atingem as vias aéreas, através do recrutamento de macrófagos, exacerbando e perpetuando a inflamação. Além disso, a produção excessiva de NO parece estar relacionada à proliferação celular e deposição de colágeno, participando, desta forma, do processo de remodelamento brônquico na asma e, conseqüentemente, da perda progressiva de função pulmonar (PRADO et al., 2006; STARLING, 2008).

A monitoração da inflamação é fundamental para o manejo da asma e sucesso no controle da doença. Em pacientes asmáticos, assim como o grau de eosinofilia no muco broncopulmonar, os níveis de NO exalado também se apresentam aumentados. Em revisão de literatura que abordou o papel de diversos aspectos da avaliação clínica no manejo da asma, Andrade, Chatkin e Camargos (2010) chamam a atenção para os marcadores inflamatórios no escarro induzido, o condensado do ar exalado e a verificação da fração exalada de NO (FeNO), sendo esta última considerada uma conduta não invasiva que, além de apresentar rapidez de resultados, é bem aceita pelos pacientes e apresenta correlação com a inflamação eosinofílica.

Durante crises agudas de asma e respostas tardias à inalação de alérgenos, ocorre aumento dos níveis de FeNO, enquanto que, após o uso de corticosteroides inalatórios ou orais, há diminuição dos mesmos. Segundo SARDON-PRADO et al. (2007), o aumento nos níveis de FeNO associado à diminuição de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) podem ser considerados sinais sensíveis e específicos para o diagnóstico da asma. Desta forma, a utilização da medida dos níveis de FeNO pode traduzir-se numa forma não invasiva de monitorização da inflamação e da obstrução de vias aéreas de adultos e crianças, assim como avaliação dos efeitos de medicação anti-inflamatória (RENSEN et al., 1999, MARTINS et al., 2007, LLANO, 2012).

Em função disto, tem sido crescente o interesse em se avaliar a utilização da mensuração de NO exalado como forma de monitorização do grau de inflamação nas vias aéreas. Visando à normalização desta prática, foram publicados, pela European Respiratory Society (ERS), o documento *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations* (KHARITONOV, 1997); pela American Thoracic Society (ATS), o documento *ATS Workshop*

Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate (ATS, 2006); além da publicação conjunta de ERS/ATS, *Measurement of exhaled nitric oxide in children*, 2001 (BARALDI, 2002). Mais recentemente, a ATS publicou o documento *An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Application* com o objetivo de revisar o embasamento do uso clínico das medidas de FeNO, assim como sua interpretação (ATS, 2011).

Caudri et al. (2010) em estudo que comparou as medidas de NOe e imunoglobulina E em crianças, dos 4 até os 8 anos de idade, observaram que ambas as técnicas apresentam correlação de resultados, podendo ser utilizadas como preditoras de sintomas de asma. Sachs-Olsen et al. (2010) encontraram resultados semelhantes em 331 crianças asmáticas com componente alérgico e um outro estudo, realizado com 280 crianças com asma e RA, reafirmou a relevância da medida de NOe em crianças com componente alérgico (CIPRANDI, 2010). Especificamente no que diz respeito à utilização deste recurso com crianças pequenas, Ghdifan (2010) reconhece a viabilidade e a reprodutibilidade de técnica específica para medidas em crianças abaixo de 36 meses de idade. Por outro lado, Dodig, Richter e Zrinski-Topic (2011) reconhecem o valor da utilização do FeNO para a detecção e quantificação do processo inflamatório, mas chamam atenção para o fato de não o considerarem um marcador específico para asma.

A utilização de medidas de FeNO na monitoração de outras doenças do sistema respiratório tem sido estudada. Na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estudos têm avaliado a utilização deste recurso para monitorização do grau de inflamação das vias aéreas. No entanto, os resultados não são conclusivos e parecem acompanhar a complexidade desta doença. Maiores valores têm sido encontrados em pacientes com DPOC que apresentam componente asmático, assim como durante exacerbações desta doença (CHATKIN, 2000; ROUHOS et al. 2011).

No que diz respeito à utilização das medidas de FeNO no diagnóstico e tratamento da RA, ainda são escassos os trabalhos que avaliam este recurso, permanecendo o mesmo limitado ao campo de pesquisa (STRUBEN et al., 2006; IBIAPINA et al., 2008). Struben et al. (2006), em revisão que aborda aspectos relacionados às medidas de NO nasal (nNo), assim como os efeitos da RA e de medicação neste último, chama a atenção para o fato de que já está bem estabelecido que as concentrações de NO em vias aéreas superiores são maiores do que nas vias aéreas de menor calibre e que, em presença de inflamação das vias aéreas superiores, há aumento dos níveis de nNO. No entanto, a falta de utilização de um consenso em relação à metodologia de medida de nNO pode ter levado aos

diferentes resultados encontrados na literatura e apontam para a importância de padronização.

A American Thoracic Society (ATS), em documento que atualizou as diretrizes de medidas de FeNO e nNO (ATS, 2006), afirma que, enquanto os níveis de NO em vias aéreas de menor calibre são baixos, em vias aéreas superiores eles são bem maiores. Desta forma, pequenos aumentos de FeNO são mais facilmente detectados em vias aéreas inferiores, enquanto que nas superiores essas variações são mais suscetíveis a problemas de interpretação. Sendo assim, o documento também reafirma a necessidade de maior embasamento para a indicação deste recurso no diagnóstico e acompanhamento da RA e discute a padronização de sua utilização.

Bozek, Krajewska e Jarzab (2011), encontraram valores significativamente maiores de FeNO em adultos com RA, especialmente em épocas de maior exposição a alérgenos como pólen, quando comparado a indivíduos sem esta doença. Chiron et al. (2010) detectaram forte relação entre presença de sintomas de vias aéreas superiores e falta de controle da asma numa população de crianças asmáticas com idade entre 4 e 17 anos e propõe a inclusão de avaliação de rinite no controle da asma. De forma semelhante, Groot et al. (2011) também encontraram este tipo de correlação e observaram que a terapia com corticosteroides nasais foi capaz de diminuir a associação entre sintomas de RA e falta de controle da asma.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico clínico da asma se baseia na presença de sibilos, tosse, dificuldade respiratória e opressão torácica recorrentes que se manifestam à exposição a alérgenos, durante o exercício ou, ainda, por influência de fortes emoções, podendo piorar à noite (GINA, 2010). Sempre que possível devem ser realizados espirometria e testes alérgicos (IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma, 2006). Quanto à rinite, o diagnóstico, segundo o documento ARIA (2008), se relaciona à identificação de sintomatologia específica como rinorreia, espirros, obstrução e prurido nasal, devendo ser investigada história pessoal e familiar para alergias.

O tratamento destas doenças deve levar em consideração a otimização do uso da medicação e o emprego de imunoterapia específica (IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma, 2006, BOUSQUET et al., 2008), baseando-se no controle das manifestações clínicas e funcionais que, por sua vez, apresentam-se de forma ampla e variada, levando a constante necessidade de ajuste das intervenções (JENTZSCH, 2006).

A utilização das medidas de FeNO tem despertado interesse crescente por se tratar de método sensível e confiável, além de não invasivo, de fácil realização e boa aceitação, inclusive por crianças,

contribuindo para o diagnóstico e o tratamento dessas doenças. No entanto, enquanto os níveis de FeNO estão comprovadamente aumentados na asma e na RA, relacionando-se com a gravidade da inflamação, pouco ainda se sabe sobre a relação entre os níveis de inflamação e as repercussões funcionais.

3 REFERÊNCIAS

ABBAS, A, K.& LICHTMAN, AH.: **Imunologia Básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 2ª ed. Rio de Janeiro; Elsevier, 2007.

AMERICAN THORACIC SOCIETY/ATS. ATS Workshop Proceedings: Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate. **Proceedures of Amemcon Thoracic Society**, v.3, p. 131-45, 2006.

BARNES PJ, BELVISI MG. Nitric oxide and lung disease. **Thorax** 48: 1034-1043 1993.

BOUSQUET J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 Update. **Allergy**, 63(S86), p.8 -160, 2008.

BOZEK A, KRAJEWSKA J, JARZAB J. Nasal nitric oxide and other diagnostic procedures in seasonal allergic rhinitis: elderly vs juvenile patients. **American Journal of Otolaryngology**. v.32, p 105-108. 2011.

CAMPOS H S. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid. **Revista Brasileira Pneumologia. Sanitória.**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, 2007.

CHATKIN M N et al. Asma e função pulmonar aos 6-7 anos de idade em uma coorte de nascimentos no Sul do Brasil. **Jornal brasileiro de pneumologia**. São Paulo, v. 34, n. 10, 2008.

CHIRON, et al. Impact of asthma control in children: association with FeNO. **Journal of Asthma**. v.47, n.6, p. 604-608, 2010.

CIPRANDI G, TOSCA M A, CAPASSO M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. **The Journal of asthma official journal of the association for the care of asthma**. v.47, n.10, p.1142-1147. 2010.

CONSTANTINO G. T. L; MELLO JR, J. F. de. Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**.v.3 n.10.2009

DIAS-JUNIOR C. A, CAU S. B. A; TANUS-SANTOS J. E. Papel do óxido nítrico na regulação da circulação pulmonar: implicações fisiológicas, fisiopatológicas e terapêuticas. **Jornal brasileiro de pneumologia.**, São Paulo, v.34, n.6, 2008.

- FLORA FILHO R.; ZILBERSTEIN B.. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.46, n.3, 2000.
- GALLI S. J, TSAI M., PILIPONSKY A. M. The development of allergic inflammation. **Nature**, v. 454, p.445-454, 2008.
- GERALDES L., TODO-BOM A, LOUREIRO C. Avaliação da inflamação das vias aéreas. Vias aéreas superiores e compartimento broncopulmonar. **Revista Portuguesa Pneumologia**, Lisboa, v. 15, n. 3, 2009.
- GLOBAL INICIATIVE FOR ASTHMA (GINA)**. [http://www.ginasthma.org/]. http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Pocket_2010a.pdf. Acesso: 29/08/2011.
- GROOT EP et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. **Thorax**. v. Thorax tPublished Online First: 2 January 2012
- IBIAPINA C. C. et al. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. **J. bras. pneumol.**, São Paulo, v. 34, n. 4, abr. 2008.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v.32, n.7, p.447-474, 2006.
- JENTZSCH NS et al. Nitric oxide in children with persistent asthma. **Jornal de Pediatria**. v.10, p.193-196, 2006.
- KHARITONOV S, ALVING K, BARNES PJ. Exhaled ad nasal nitric oxide measurements: recommendation. The European Respiratry Society Task Force. **Eur Respir J**. v.10, p.1683-1693, 1997.
- LLANO L. A. P. Nitric Oxide (NO) in Managing Asthma. **Archivos de Bronconeumologia**. v.48, n.2, p.35-36, 2012.
- LAPA e SILVA J. R. Inflamação crônica na asma brônquica. **Pulmão**. S. 1, p. s2-s7, 2008.
- MARTINS P. et al. The clinical use of exhaled nitric oxide in wheezing children. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. v.14, n.2, 2008.
- PRADO C. M et al. Effects of Nitric Oxide Synthases in Chronic Allergic Airway Inflammation and Remodeling. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. v.35, p.457-465. 2006.
- RENSEN E.LJ et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. **Thorax**, v.54, p.403-408,1999.
- RODRIGUES C de; SANTIS, M de; ARROBAS, A M. Rinite alérgica e doenças associadas. **Revista Portuguesa Pneumologia**, Lisboa, v. 15, n. 5, 2009
- ROUHOS A et al. Repeatability of exhaled nitric oxide measurements in patients with COPD. **Clinicon Physiology Functional Imaging**. v.31, n.1, p.26-31, 2011.
- SARDON-PRADO O et al. Concordancia entre dos dispositivos de medida de óxido nítrico exhalado. **Anales de Pediatría**, v.67, n.6, p.572-577, 2007.
- STARLING C. M. **Estudo da mecânica oscilatória e do remodelamento de tecido pulmonar periférico em modelo de inflamação alérgica em cobaias: efeitos da inibição da óxido nítrico sintase induzida**. Dissertação. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.
- STRUBEN VM et al. Nasal nitric oxide and nasal allergy. **Allergy**. v.61, p.665-760, 2006.
- WALLACE John L. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2005.