

Óxido Nítrico

NUNO NEUPARTH

Os doentes asmáticos expressam níveis aumentados de Sintetase Indutível do Óxido Nítrico (NOS) nas células epiteliais das vias aéreas^{1,2} e têm níveis aumentados de óxido nítrico (NO) nas vias aéreas³. O NO derivado das células epiteliais das vias aéreas pode constituir um mecanismo de amplificação e perpetuação da inflamação asmática através da inibição das células T helper 1 (Th1) e do interferão γ (IFN- γ) produzido pelas mesmas. Isto resultaria num aumento das células Th2 e das citocinas interleucina 4 (IL-4) - que é importante para a produção de IgE - e de interleucina 5 (IL-5) - que desempenha um papel central no recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas. Esta hipótese foi colocada por Peter Barnes⁴, não tendo sido ainda provada. Trata-se, no entanto, de um hipótese aliciante que se pode explorar, relacionando os níveis de ECP com os níveis de NO nas vias aéreas de doentes com asma. Foram recentemente publicadas as normas para padronização das medidas do Óxido Nítrico no ar expirado e nasal⁵ que serão comentadas no âmbito da presente conferência.

Os eosinófilos participam na patogenia da asma através da libertação de proteínas tóxicas para o epitélio brônquico que estão contidas nos seus grânulos intracitoplasmáticos.⁶ Destas proteínas, a Proteína Básica Major (MBP) e a Proteína Catiónica do Eosinófilo (ECP) são as mais importantes. Está descrito um aumento do número de eosinófilos hipodensos (activados) no sangue periférico de asmáticos que se relaciona com a gravidade clínica da doença e que é susceptível de se reduzir após uma terapêutica com anti-inflamatórios esteróides por via inalatória.⁷ Os eosinófilos estão também presentes nas vias aéreas e na expectoração de doentes com asma activa. Estudos *in vitro* mostraram que a aplicação de MBP (10mg/ml) em tecidos respiratórios provoca descamação das células epiteliais da traqueia e reduz a frequência do batimento ciliar. Concentrações mais altas (50-100mg/ml), consistentes com os níveis encontrados na expectoração e no líquido de BAL de doentes asmáticos, descamam completamente o epitélio, reproduzindo a destruição epitelial observável na mucosa brônquica na asma.⁸ Embora a maior parte dos estudos sobre os efeitos tóxicos dos produtos dos eosinófilos sobre células

do aparelho respiratório tenham sido feitos com MBP, outras proteínas tóxicas, como a ECP, produzem efeitos morfológicos e fisiopatológicos semelhantes. Venge *et al*⁹ demonstraram, através de técnicas imunohistoquímicas, a existência de ECP e MBP no tecido pulmonar de doentes que morreram com asma, sugerindo que a deposição extracelular das proteínas dos grânulos dos eosinófilos se associava com destruição do epitélio brônquico. Foram também observados níveis plasmáticos aumentados de ECP e EPO antes de provocação específica em doentes que se veio a verificar desenvolverem reacções asmáticas tardias.^{10,11} Esta observação sugere que altos níveis de proteínas dos eosinófilos, como a ECP ou a EPO, poderiam constituir indicadores precoces da ocorrência de inflamação das vias aéreas depois de provocação com alérgenos. Foi também demonstrado pelo nosso grupo que os níveis de ECP no lavado nasal de um grupo de crianças asmáticas com hiperinsuflação pulmonar crónica estava aumentado em relação a um grupo de controle.¹² O doseamento da ECP pode também ser feito na expectoração induzida por aerossóis de uma solução hipertónica com o objectivo de se obter uma amostra mais próxima do órgão-alvo, fazendo um curto-circuito à mucosa nasal, o que poderia ser importante nos doentes com rinite associada à asma.

Está bem documentada uma maior labilidade dos brônquicos de doentes asmáticos em resposta a estímulos endógenos ou exógenos - o seu calibre varia com maior facilidade e num grau superior ao de indivíduos saudáveis. Esta característica traduz-se por aumento da resistência das vias aéreas variável ao longo do tempo, que se pode detectar medindo a variação espontânea dos débitos expiratórios forçados ou ser induzido experimentalmente através da inalação de diferentes estímulos broncoconstritores como a metacolina, sendo este um teste do qual o nosso grupo tem uma larga experiência.¹³ A **hipersensibilidade brônquica** a um determinado estímulo corresponde a um desvio para a esquerda da curva de dose-resposta e a **hiperreactividade** a um declive aumentado desta. Ambos são indicadores do aumento da susceptibilidade dos brônquios a esse estímulo. Os indivíduos asmáticos têm curvas de dose-resposta à metacolina com características quantificáveis diferentes das dos indivíduos saudáveis (curvas inclinadas e

* Serviço de Imunoalergologia, Hospital D. Estefânia, Lisboa

desviadas para a esquerda, ao contrário dos indivíduos saudáveis que têm curvas desviadas para a direita e achatadas). O aumento da *susceptibilidade* dos brônquios a estímulos farmacológicos nos asmáticos tem sido atribuído à presença de inflamação brônquica. Existem diversos argumentos para fundamentar esta hipótese, nomeadamente o efeito dos anti-inflamatórios esteróides que desviam a curva de dose-resposta para a direita,¹⁴ aumentando a PD/PC e reduzindo o grau de obstrução brônquica máxima ou do plateau induzidos por estímulos farmacológicos.^{15, 16} Por outro lado, Macklem^{17, 18} pôs a hipótese de que a existência de inflamação das vias aéreas com presença de edema, determinando a redução do lúmen (diâmetro interno) amplificaria o efeito do encurtamento do músculo liso brônquico e que, por outro lado, alterando o diâmetro externo diminuiria as forças de tracção elástica aplicadas sobre a parede e, conseqüentemente, a carga contra a qual o músculo liso se contrai levando a obstrução excessiva. O edema peribrônquico poderá estar na origem da hiperinsuflação pulmonar crónica do asmático através do papel que desempenha na redução da tracção elástica do pulmão por perda da interdependência entre parede brônquica e parênquima pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. **Robbins RA, Barnes PJ, Springall DR, et al.** Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 209-218.
2. **Dinh-Xuan AT.** Rôles du NO en Physiopathologie cardiovasculaire et respiratoire. *Arch Intern de Physiol, Bioch et Biophys* 1994; 102: A3-A9.
3. **Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA et al.** Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 146-147.
4. **Barnes PJ, Liew FY.** Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995; 16: 128-130.
5. **Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ.** Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Resp J* 1997 Jul; 10(7): 1683-1693.
6. **Hamann KJ.** Eosinophil mediators in: Asthma and Rhinitis ed. **Busse WW e Holgate ST** 1995 *Blackwell Scientific Publications*.
7. **Kuo H-P, Yu T-R, Yu C-T.** Hypodense eosinophil number relates to clinical severity, airway responsiveness and response to inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1994; 7: 1452-1459.
8. **Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D.** Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol* 1979; 123: 2925-7.
9. **Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson CG.** Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 554-557.
10. **Venge P, Dahl R, Peterson CG.** Eosinophil granule proteins in serum after challenge of asthmatic patients and effects of anti-asthma medication. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 306-312.
11. **Venge P, Dahl R.** Eosinophils in asthma: is blood eosinophil number and activity important for the development of the late asthmatic reaction after allergen challenge? *Eur J Respir Dis* 1988; 2: 4305-45.
12. **Neuparth N.** Hiperinsuflação pulmonar crónica: um estudo na criança asmática. Tese de Douramento. UNL, 1995.
13. **Gamboa T, Neuparth N, Ribeiro da Silva I, Rosado Pinto JE, Rendas A.** Methacholine dose-response slopes from maximal bronchial challenge tests in asthmatic children: methodological aspects. *Lung* 1997; 175: 243-252.
14. **Cockcroft DW, Murdock KY.** Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 734-740.
15. **Bel EH, Timmers MC, Hermans JO, Dijkman JH, Sterk P -** The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 21-28.
16. **Bel EH, Timmers MC, Zwiderman AH, Dijkman, Sterk PJ -** The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 109-113.
17. **Macklem PT -** Mechanical factors determining maximum bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1989; 2 Suppl 6: 516s-519s.
18. **Macklem PT -** A hypothesis linking bronchial hyperreactivity and airway inflammation: implications for therapy. *Ann Allergy* 1990; 64: 113-117.

Sistema Imune Neuro-Endocrino

J.M. DE ABREU NOGUEIRA*

Existem interacções funcionais e uma linguagem comum entre o sistema imune (SI) e neuroendocrino (NE). As células do SI produzem hormonas e neuropeptídeos e as do NE citoquinas. Estes sistemas interagem para manutenção da homeostase. Existem receptores em ambos os sistemas.

A estimulação do sistema imune aumenta a actividade do eixo Hipotalamo - pituitária (HPA), fenómeno mediado por citoquinas.

Por exemplo, in vitro está documentado um papel da substância P (SP) na produção de IL-2 enquanto o VIP tem efeito oposto. A IL-2 estimula a produção de óxido nítrico. O óxido nítrico diminui ACTH por inibição de libertação de CRF. Em termos gerais restringe a resposta do HPA às citoquinas circulantes. A IL-5, 9 e TGFβ regulam a diferenciação neuronal.

Através de modelos de granulomas parasitários mostrou-se que os eosinófilos segreram SP e VIP que actuam em células T CD4+, com a SP a estimular IFNγ.

* Serviço de Imunoalergologia, Hospital D. Estefânia