

Fatores Neurais na Asma

Patricia Rieken Macêdo Rocco

Introdução

O sistema nervoso autônomo controla muitos aspectos da função pulmonar e tem um importante papel na regulação e/ou modulação do calibre das vias aéreas, seja em indivíduos normais ou naqueles com doenças pulmonar¹. Complementarmente, além de regular o tônus muscular liso, os nervos autônomos podem influenciar: a secreção de muco pelas glândulas submucosas, o transporte de fluido através do epitélio alveolar, a permeabilidade e o fluxo sanguíneo da circulação brônquica, e a liberação de mediadores a partir dos mastócitos e outras células inflamatórias. A inervação e o controle autônomo das vias aéreas são extremamente complexos. Além dos clássicos nervos colinérgicos e adrenérgicos, existem mecanismos neurais que não são adrenérgicos nem colinérgicos (sistema

NANC)^{2,3} (Figura 1). Com o advento de novas técnicas imuno-histoquímicas e ultra-estruturais para visualização dos nervos, métodos farmacológicos para o estudo dos receptores autônomos, e métodos fisiológicos para medir os efeitos funcionais no músculo liso das vias aéreas, glândulas e microcirculação brônquica, vários estudos vêm sendo realizados, com o intuito de melhor compreender a regulação autônoma das vias aéreas. Essas técnicas possibilitaram:

- a) a identificação de novos neurotransmissores, tais como neuropeptídeos, purinas, e óxido nítrico;
- b) reconhecimento de múltiplos subtipos de receptores autônomos;
- c) demonstração de mecanismos de controle nos terminais nervosos autônomos.

Os mecanismos neurais autônomos estão envolvidos na

patogênese da asma. A idéia de que o controle autônomo estaria anormal no paciente asmático adveio do trabalho de Alexander & Padock⁴, na década de 20, onde, contrariamente ao observado no indivíduo normal, constataram que a injeção de pilocarpina (agonista colinérgico) no paciente asmático acarretava broncoespasmo, sendo esses sintomas revertidos com a injeção de adrenalina. Consideraram que o defeito básico na asma era revertido com a injeção de adrenalina. Consideraram que o defeito básico na asma era um descontrole entre os sistemas nervosos colinérgico e simpático. Na década de 80, alguns mecanismos foram propostos: estimulação de mecanismos excitatórios colinérgicos ou a-adrenérgico, e redução de mecanismos inibitórios b-adrenérgicos⁵ (Figura 2). Ademais, observou-se que um determinado agonista, agindo *in vitro*, apresenta-

Patricia Rieken Macêdo Rocco, M.D., Ph.D. Professora Adjunta da UFRJ

"Síntese da palestra da Autora na I Jornada de Asma da SOPTERJ, realizada em novembro de 1996"

Endereço para correspondência

Patricia Rieken Macêdo Rocco - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho - Centro de Ciências da Saúde

21949-900 - Rio de Janeiro-RJ

E-mail: prmrocco@chagas.biof.ufrj.br

va resposta diferente *in vivo*, sugerindo que o mecanismo de hiper-responsividade brônquica estaria relacionado ao controle de músculo liso da via aérea ⁶. Recentes estudos experimentais e clínicos sugerem que a asma e a hiper-reatividade brônquica devem estar associadas a uma resposta inflamatória na parede das vias aéreas. Os mecanismos de controle neurais e os neuropeptídeos seriam afetados por esse processo inflamatório, podendo determiná-lo ou modulá-lo. Nesse capítulo abordaremos alguns aspectos do controle neural autonômico na asma.

Nervos Aferentes

Vários tipos de terminais nervosos aferentes foram descritos nas vias aéreas. Eles enviam informações sensoriais através do nervo vago, alterando o padrão respiratório e o tônus broncomotor. A maioria das informações referentes aos nervos aferentes advém de estudos em animais ⁷. Entretanto, existem várias diferenças no que tange ao aferente nervoso e sua função nas diferentes espécies. Logo, é errôneo extrapolar as informações obtidas nos animais para os humanos.

Mediadores inflamatórios podem estimular receptores aferentes das vias aéreas. Vários tipos de receptores foram reconhecidos. A seguir, descreveremos os que apresentam maior importância na asma brônquica.

Receptores de Adaptação Lenta (Estiramento)

Os receptores de adaptação lenta são terminais nervosos mielinizados localizados, princi-

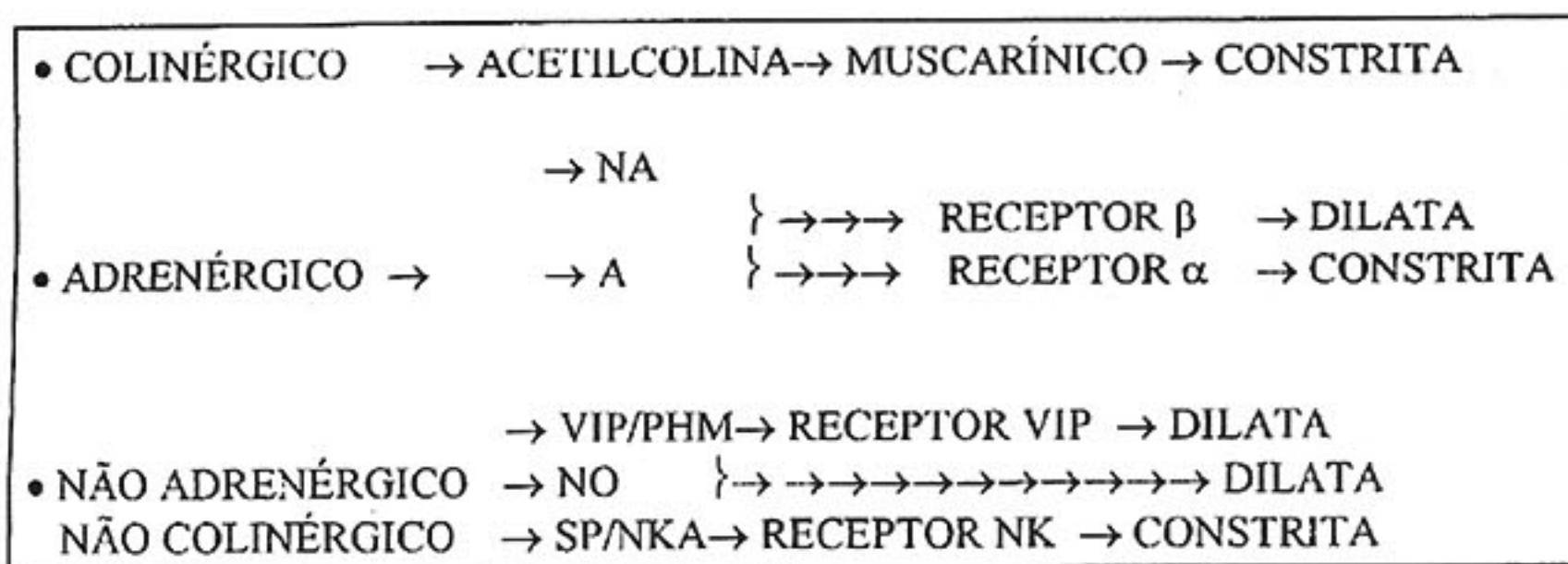


Figura 1 - Representação esquemática do controle neural do músculo liso. Ach: acetilcolina; NA: noradrenalina; A: adrenalina; VIP: peptídeo vasoativo intestinal; NO: óxido nítrico; SP: substância P; PHM: peptídeo histidina-metionina; NKA: neurocinina A.

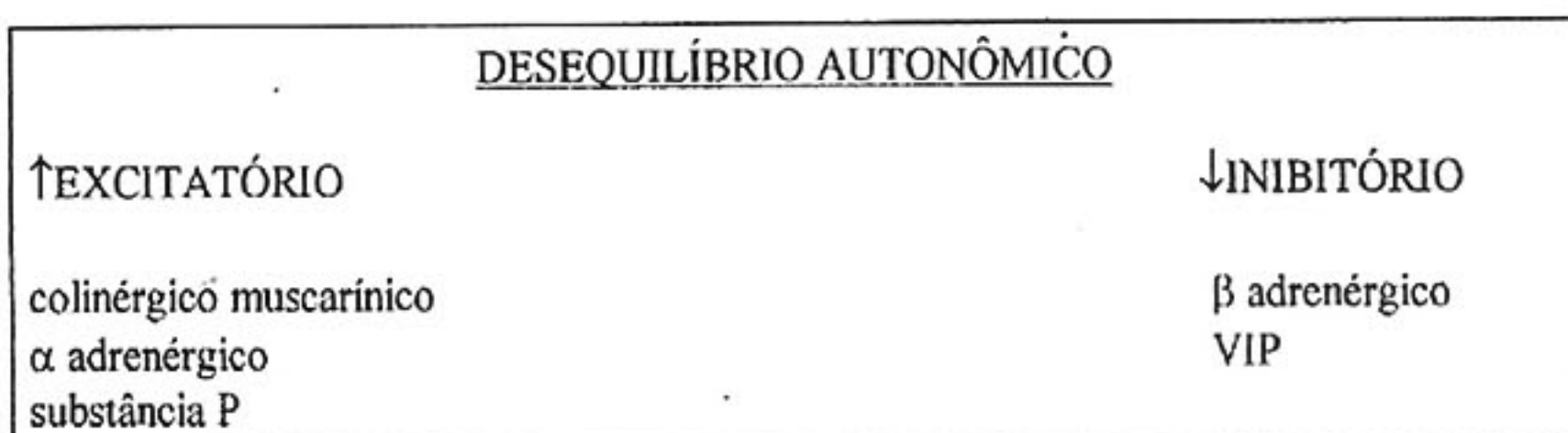


Figura 2 - Desequilíbrio autonômico. Na asma brônquica esse desequilíbrio tenderia a favor dos mecanismos excitatórios (broncoconstritores) em relação ao inibitório (broncodilatador). VIP: peptídeo vasoativo intestinal.

palmente, no músculo liso das vias aéreas de condução ¹⁰. Sob o ponto de vista ultra-estrutural eles assemelham-se a mecanoreceptores e são estimulados por alterações de tensão na parede das vias aéreas. Os receptores de adaptação lenta ou receptores de estiramento parecem ter pouca influência no padrão respiratório em indivíduos normais em repouso, mas são responsáveis pelo reflexo de insuflação de Breuer-Hering, que inibe a atividade inspiratória sustentada e a descarga tônica em altos volumes pulmonares, prolongando a expiração. Eles também acarretam broncodilatação reflexa por inibir o tônus vagal. Embora esse reflexo já tenha sido muito estudado em animais (principalmente em cães e gatos), existe pouca informação acerca do seu real papel em

humanos. A anestesia local no vago exposto inibe o reflexo de Breuer-Hering em humanos. Registros diretos do nervo vago em humanos mostra que esses nervos aferentes são tonicamente ativos com o aumento da descarga durante a insuflação ⁹. Receptores de adaptação lenta podem ser responsáveis pela resposta broncodilatadora a insuflação pulmonar em humanos, particularmente após indução de broncoconstrição. Seu papel na asma é incerto, mas parece que participa do controle da ventilação nos asmáticos que ventilam em altos volumes pulmonares, encurtando o tempo inspiratório e prolongando a expiração.

Receptores de Adaptação Rápida (Irritativos)

Os receptores de adaptação rápida ¹⁰ são terminais nervosos

mielinizados que diferem dos receptores de adaptação lenta por se adaptarem mais rapidamente. Eles respondem a estímulos mecânicos ou químicos, sendo conhecidos por receptores irritativos, apesar de serem também estimulados por deflação pulmonar. Os receptores de adaptação rápida na laringe e traquéia são mais sensíveis aos estímulos mecânicos e irritantes particulados (fumaça de cigarro) do que aos estímulos químicos, sendo denominados receptores de tosse. Receptores irritativos intrapulmonares são estimulados por gases como amônia, dióxido sulfúrico, ozônio e vários mediadores inflamatórios como histamina e serotonina. O estímulo desses receptores irritativos induz broncoconstrição por aumento reflexo na atividade eferente vagal. O papel desses receptores irritativos nas vias aéreas ainda não está completamente elucidado, mas parece ser responsável pela resposta broncoconstritora à fumaça de cigarro, gases irritantes e histamina.

Fibras C

As fibras aferentes não mielinizadas são denominadas de fibras C. Essas fibras sensitivas, finas e de condução lenta, estão amplamente distribuídas, principalmente ao longo do epitélio das vias aéreas, vasos, gânglios e musculatura brônquica. É possível que os receptores irritativos não mielinizados possam perder sua camada de mielina e apresentar o aspecto de uma fibra C¹¹. Fibras C não-mielinizadas nas vias aéreas podem conter neuropeptídeos sensoriais, tais como a substância P (SP) e a neurocinina A (NKA)³.

Terminais nervosos não-mielinizados são estimulados por capsaicina (substância ativa encontrada na pimenta vermelha do gênero *Capsium*) e bradicinina¹¹. A inalação de capsaicina em humanos acarreta intensa tosse, por estímulo de fibras C laríngeas, e broncoconstrição transitória de natureza reflexa¹². A bradicinina inalada é um potente broncoconstritor em pacientes asmáticos, apesar de ter pouco efeito constritor direto no músculo liso das vias aéreas de humanos *in vitro*, sugerindo o envolvimento reflexo da fibra C¹³. Essa broncoconstrição é parcialmente bloqueada pela inalação de anticolinérgicos. A bradicinina libera neuropeptídeos sensoriais do terminal nervoso das fibras C e pode disparar o reflexo axonal nas vias aéreas.

Acredita-se que haja uma seletividade entre os diferentes mediadores e os receptores aferentes. Logo, a histamina ativa, principalmente, os receptores irritativos, enquanto a bradicinina, prostaglandinas E₂ e I₂ estimulam os terminais das fibras C.

Recentemente, analisando-se os registros de uma determinada fibra (Fibras A⁸ não mielinizadas) em preparações isoladas de vias aéreas de cobaias^{14,15}, observou-se que essa fibra pode ser ativada por estímulo mecânico e por salina hipertônica ou hipotônica, enquanto que as fibras C não mielinizadas são ativadas por capsaicina, bradicinina, prostaciclina e prótons, mas não são estimuladas por histamina e leucotrienos. Uma série de fatores que deflagra a crise de asma (dióxido sulfúrico, bradicinina, ar frio) pode ativar nervos aferentes das vias aéreas, resultando em broncoconstrição colinérgica

reflexa. Os sintomas da asma são, provavelmente, mediados pela ativação de nervos sensoriais através de mediadores inflamatórios. O nedocromil sódio, que controla os sintomas da asma, inibe a ativação dos nervos sensoriais¹⁶. É possível que esses nervos sensoriais se tornem sensibilizados pelos mediadores inflamatórios das vias aéreas de asmáticos.

Células Neuroendócrinas

As células neuroendócrinas podem, ocasionalmente, ser vistas no epitélio das vias aéreas de humanos. Essas células são mais numerosas em vias aéreas de fetos e crianças, tendendo a desaparecer com a maturidade, sugerindo que sua função esteja relacionada com o desenvolvimento pulmonar. Essas células parecem estar em estreito contato com nervos aferentes de animais e, provavelmente, de humanos, sugerindo uma função sensorial¹⁷. As células neuroendócrinas contêm serotonina e uma variedade de peptídeos regulatórios (bombesina, calcitonina, catacalcina, leucina-encefalina, e peptídeo relacionado ao gen da calcitonina). O estímulo que ativa essas células é incerto, mas há evidências que elas sejam sensíveis à hipóxia.

Inervação Colinérgica

O sistema nervoso parassimpático é considerado o principal mecanismo neural broncoconstritor do homem, e apresenta um importante papel na regulação do tônus das vias aéreas^{1,18}.

Nervos Colinérgicos

As vias aéreas do mamíferos recebem uma rica inervação

colinérgica⁸. Os nervos eferentes colinérgicos se originam no núcleo vagal do cérebro, descem pelo vago e fazem sinapse no gânglio parassimpático localizado na parede da via aérea. A partir desses gânglios, pequenas fibras pós-ganglionares se direcionam para as células alvo, tais como o músculo liso e as glândulas (Figura 3). A quantidade de nervos decresce em direção às pequenas vias aéreas. Logo, há poucas fibras colinérgicas nos bronquíolos terminais e nenhuma na parede alveolar.

A estimulação elétrica vagal em animais acarreta broncoconstrição, que é intensificada por inibidores da colinesterase (que previnem a degradação da acetilcolina) e bloqueada pela atropina. O início da broncoconstrição é ligeiro e rapidamente reversível, sugerindo contração do músculo liso da via aérea e não edema da parede brônquica ou obstrução luminal com muco. O rápido congelamento das vias aéreas de gatos, após estimulação vagal, confirma que a contração muscular é a responsável pelo estreitamento da via aérea.

A estimulação colinérgica eferente libera acetilcolina de vesículas agranulares nos terminais nervosos colinérgicos, que rapidamente se difunde nos receptores colinérgicos das células alvo. A acetilcolina é rapidamente degradada pela acetilcolinesterase, que está concentrada no espaço sináptico. Essa enzima é inibida por eserina, edrofônio e piridostigmina (inibidores específicos da colinesterase).

Em algumas espécies animais há um certo tônus broncomotor de repouso, que é abolido pela seção do nervo vago ou por atro-

pina. Em gatos, esse tônus é restaurado através de estimulação elétrica com 4 Hz. Tem sido difícil estudar o funcionamento dos nervos colinérgicos nas vias aéreas de humanos, mas a resposta broncodilatadora à atropina e outras drogas anticolinérgicas em indivíduos normais sugere um certo grau de tônus basal de repouso nas vias aéreas de humanos.

Estímulos sobre a mucosa nasal, laringe, esôfago, químio e baroreceptores induzem uma resposta broncoconstritora que pode ser bloqueada pela ablação do vago ou por antagonistas colinérgicos, constituindo-se, estas vias, em um mecanismo reflexo broncoconstritor colinérgico.

Modulação da Neurotransmissão Colinérgica

A atividade colinérgica pode ser modulada através do simpático pré-ganglionar, via receptores α tipos 1 e 2 e β , interação com neuropeptídeos liberados localmente, integrantes da família das taquicininas ou por mediadores inflamatórios. A adrenalina e noradrenalina reduz a contração colinérgica no músculo liso traqueal de cães, sugerindo efeito inibitório na liberação de acetilcolina dos terminais nervosos pós-ganglionares, sendo mediada por receptores β 1-pré-

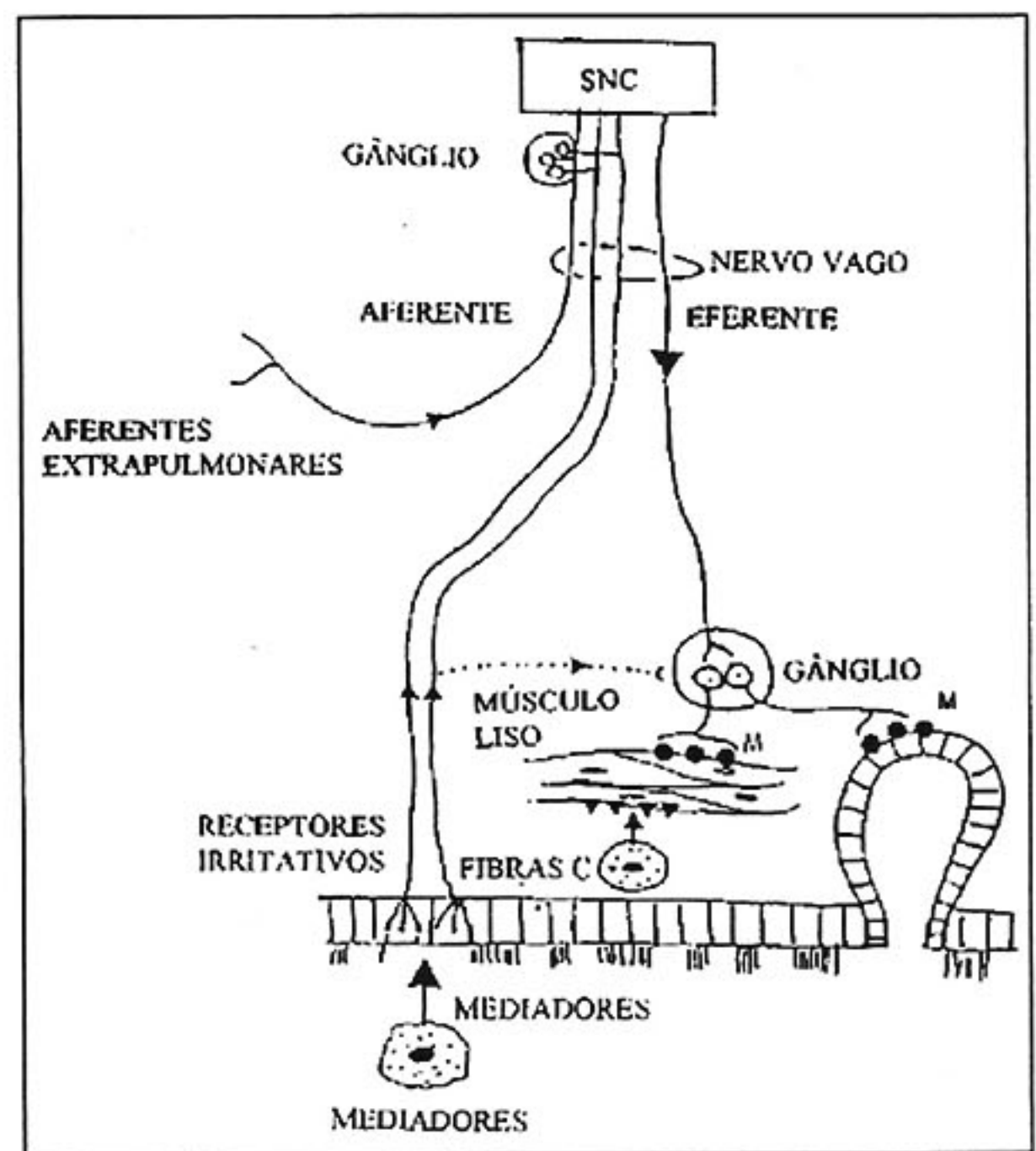


Figura 3 - Mecanismos Colinérgicos na Asma

juncionais. Em brônquios humanos a neurotransmissão colinérgica é modulada por receptores β 2¹⁹ e não há nenhuma evidência de receptores a pré-juncionais como nas outras espécies²⁰. Uma substância ativadora de canal de potássio, cromacalina e opióides com ação sobre receptores tipo μ (μ), têm perfil inibitório sobre a atividade colinérgica em vias aéreas de cobaias. A prostaglandina E2 inibe, enquanto a serotonina e tromboxane potencializam a neurotransmissão colinérgica nas vias aéreas de cães. As taquicininas facilitam a neurotransmissão colinérgica nas vias aéreas de cobaias²¹.

É difícil mensurar a liberação de acetilcolina nos nervos das vias aéreas, o que tem dificultado a investigação detalhada da modulação pré-sináptica. Um grande número de neurotransmissores, neuropeptídeos e mediadores inflamatórios parecem modular a neurotransmissão colinérgica nas vias aéreas, sendo um importan-

te mecanismo na hiper-responsividade das vias aéreas em doenças.

Receptores Colinérgicos

A acetilcolina, liberada a partir de fibras vagais pré-ganglionares nas vias aéreas, ativa receptores nicotínicos colinérgicos nos neurônios ganglionares. Esses receptores são estimulados por agonistas nicotínicos, tais como dimetilfenilpiperazina (DMPP), que causa a contração do músculo liso das vias aéreas, sendo essa contração bloqueada por antagonista nicotínico como o hexametônio.

A acetilcolina liberada nos nervos pós-ganglionares ativa receptores colinérgicos muscarínicos das vias aéreas, sendo bloqueados pela atropina e drogas correlatas como o brometo de *ipratropium*^{22,23}.

Os receptores muscarínicos pós-ganglionares distribuem-se pelo sistema respiratório com maior densidade nas regiões proximais, ou centrais, das vias aéreas, tornando-se mais rarefeitos ao nível mais distal, e até mesmo ausentes nos bronquíolos terminais. A resposta mediada por esse sistema inclui broncoconstrição, estímulo para secreção de glândulas da submucosa e possível suprimento colinérgico vasodilatador para traquéia, além de uma também possível ação estimuladora sobre o batimento ciliar²³.

Existem, pelo menos, cinco diferentes subtipos de receptores muscarínicos (M1 a M5), embora somente três subtipos de receptores (M1 a M3) tenham sido identificados farmacologicamente. Esses três receptores já foram identificados nos pulmões de diferentes espécies ani-

mais, inclusive de humanos, sendo inibidos, inespecificamente, pela atropina. Os receptores M1 estão localizados nos gânglios autonômicos, glândulas das vias aéreas e paredes alveolares e podem ser estimulados por McN-A-343 e inibidos por pirenzepina e telenzepina. Esses receptores facilitam a broncoconstrição reflexa em humanos. Os receptores M2 estão localizados nos nervos colinérgicos pós-ganglionares, sendo estimulados pela pilocarpina e antagonizados pela galamina, AF-DX 116 e metoxetromina. Esses receptores funcionam como auto-receptores, inibindo a liberação de acetilcolina nas vias aéreas de humanos^{23,24}. Os receptores M2 pré-juncionais têm sido demonstrados em brônquios humanos *in vitro* e têm importante efeito inibitório na neurotransmissão colinérgica. Esses receptores parecem inibir a broncoconstrição reflexa colinérgica em humanos normais *in vivo*, embora haja evidências de que na asma ele não funcione, incrementando o reflexo de broncoconstrição^{25,26}. Em animais de experimentação, a disfunção do auto-receptor foi demonstrada após infecção viral ou após exposição a alérgenos^{27,28}. A proteína básica eosinofílica por inibir a transcrição do gene dos receptores M2, inibe sua função no sítio alostérico^{29,30}, participando na gênese da asma. Os receptores M3, que estão localizados primariamente nas glândulas e músculo liso, são antagonizados pelo 4-DAMP e hexahidrosiladifenidol. A estimulação do receptor M3, provavelmente, acarreta broncoconstrição²³ (Tabela 1).

Muitos mediadores influenciam a liberação de Ach a partir

da terminação nervosa pós-ganglionar nas vias aéreas³¹. Mediadores inflamatórios e neuropeptídeos sensoriais sensibilizam gânglios parassimpáticos e podem aumentar o mecanismo reflexo colinérgico^{32,33}.

Mecanismos Colinérgicos na Asma Brônquica

Uma vez que os nervos parassimpáticos são as vias neurais broncoconstritoras dominantes nas vias aéreas de humanos, é lógico pensar que esses mecanismos colinérgicos contribuem para a obstrução das vias aéreas e hiper-responsividade brônquica. Essa assertiva tem como base a observação de que muitos estímulos que produzem broncoespasmo na asma, como o dióxido sulfúrico, prostaglandinas e histamina, também estimulam os receptores aferentes vagais das vias aéreas e acarretam um aumento da atividade reflexa vaginal.

A responsividade colinérgica está aumentada na asma, seja por um aumento na descarga de receptores aferentes das vias aéreas (irritativos e fibras C), ou por liberar mediadores inflamatórios (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, adenosina, bradicinina) e/ou porque os terminais nervosos aferentes, abaixo do epitélio, foram expostos por lesão ou perda das células epiteliais. Ademais, há facilitação da neurotransmissão através dos gânglios parassimpáticos e nervos eferentes por mediadores inflamatórios ou devido à disfunção dos auto-receptores muscarínicos. Finalmente, há um incremento da responsividade do órgão à acetilcolina, seja por um aumento no número de receptores muscarínicos ou na afinida-

Tabela 1 - Localização e função dos Receptores Muscarínicos no pulmão humano ²⁴.

Receptores	Localização	Função
Subtipos		
M1	Gânglios autonômicos, glândulas das vias aéreas e parede alveolar	Estimula transmissão colinérgica
M2	Músculo Liso	Auto-receptor, reduz a transmissão colinérgica
M3	Músculo Liso, glândulas das vias aéreas	Broncoconstrição

de ou algum mecanismo pós-receptor. O aumento da responsividade não está relacionado só aos agonistas colinérgicos, mas também ocorre em presença de histamina e leucotrienos, sendo uma manifestação de hiperreatividade brônquica. Entretanto, uma exagerada sensibilidade à acetilcolina não significa que todos os efeitos reflexos estejam exacerbados nos pacientes asmáticos.

A contribuição dos mecanismos colinérgicos reflexos na obstrução das vias aéreas tem sido testada, analisando-se o grau de proteção fornecido pelas drogas anticolinérgicas. Essas drogas não são tão efetivas no tratamento da asma crônica, mas são efetivas na terapêutica da exacerbação da asma, sugerindo que os mecanismos colinérgicos devam estar envolvidos durante a exacerbação do quadro ^{34,35}. Em alguns pacientes, a asma noturna pode ser evitada utilizando-se drogas anticolinérgicas, indicando que o aumento do tônus basal durante a noite pode ser fator que contribui para a piora da asma neste período ³⁶.

Mecanismos Adrenérgicos

O controle adrenérgico das vias aéreas se faz através dos

nervos simpáticos, que liberam noradrenalina e da medula adrenal, que libera, predominantemente, adrenalina (Figura 4). Essas catecolaminas ativam os receptores α_1 e α_2 , β_1 e β_2 localizados nas vias aéreas. Embora a adrenalina venha sendo usada no tratamento da asma desde o início do século, e os agonistas adrenérgicos sejam os broncodilatadores mais utilizados na terapêutica do asmático, só recentemente a regulação adrenérgica das vias aéreas de humanos foi melhor entendida.

Inervação Simpática

A organização anatômica do sistema nervoso autônomo simpático define-se, funcionalmente, como um sistema de ativação e resposta global. Neurônios pré-ganglionares curtos originam-se na medula espinal, fazendo sinapse na cadeia paravertebral. A partir de cada gânglio desta cadeia originam-se mais de 20 fibras pós-ganglionares, que, por sua vez, podem alcançar diferentes órgãos. Assim, a geração de uma resposta chega a atingir vários órgãos e sistemas ao mesmo tempo, por amplificação ao nível ganglionar. Esse padrão é uma bem adaptada resposta para uma reação imediata e abrangente, denominada como de "fuga e medo".

Contrariamente à densa rede nervosa parassimpática, observada nas vias aéreas de todas as espécies, a inervação simpática se apresenta de forma esparsa, com intensa variabilidade interespécies. Nas vias aéreas de humanos, essa inervação adrenérgica vem sendo demonstrada histologicamente; entretanto, poucas fibras adrenérgicas foram identificadas no músculo liso das vias aéreas intrapulmonares. Para algumas espécies pode ser observado o suprimento de fibras adrenérgicas para gânglios parassimpáticos, o que sugere uma modulação simpática na transmissão colinérgica ao nível pré-ganglionar. Estudos funcionais, utilizando estímulos elétricos, demonstraram relaxamento mediado por nervos simpáticos, o qual é inibido por tetrodotoxina, mas não afetado por propranolol. Tal fato sugere que não existe inervação simpática funcional no músculo liso da via aérea de humanos, embora exista um potente mecanismo neural inibitório não adrenérgico.

Entretanto, é possível que os nervos adrenérgicos possam influenciar o tônus broncomotor indiretamente. Em brônquios de cães, a tiramina, que libera noradrenalina a partir dos nervos adrenérgicos, tem efeito inibitório na neurotransmissão colinérgica via receptores β . No entanto, tal constatação não ocorre em brônquios humanos. A tiramina acarreta importantes efeitos cardiovasculares quando injetada em humanos normais, mas leva a nenhum efeito broncodilatador em indivíduos asmáticos leves ³⁷. Tal assertiva sugere que os nervos simpáticos não influenciam o tônus broncomotor

basal em humanos, entretanto, não impede que estes apresentem um efeito inibitório quando em presença de um tônus basal aumentado. A presença de receptores adrenérgicos parece ser mais rica do que a distribuição de fibras simpáticas, sugerindo um controle hormonal por catecolaminas.

Catecolaminas Circulantes

O músculo liso das vias aéreas de humanos relaxa quando em presença de β agonistas *in vitro* e a ausência de função direta da inervação adrenérgica, sugere que as catecolaminas circulantes sejam importantes na regulação do tônus das vias aéreas de humanos³⁸. Embora a adrenalina já venha sendo usada na terapêutica da asma desde 1900, nas últimas décadas é foi possível determinar a concentração plasmática das catecolaminas endógenas e, conseqüentemente, investigar o papel da adrenalina endógena no controle do tônus das vias aéreas. A adrenalina é um potente broncodilatador, seja em indivíduos normais como nos asmáticos.

Animais em uso de β bloqueadores potencializam a resposta broncoconstritora à infusão de histamina e de antígenos em animais sensibilizados, provavelmente pelo bloqueio dos efeitos das catecolaminas circulantes, já que efeitos semelhantes também são observados em presença de adrenalectomia. Esses estudos sugerem que a adrenalina circulante tenha um papel protetor contra influências broncoconstritoras.

Cumpra ressaltar, que a concentração de catecolaminas na circulação é semelhante tanto em indivíduos asmáticos como

nos normais. Ademais, não há nenhuma relação entre a concentração de catecolaminas plasmáticas e a gravidade da broncoconstrição, mensurada através de avaliação funcional pulmonar. Tal assertiva sugere que a concentração normal de adrenalina na circulação é suficiente para proteger pacientes asmáticos de influências broncoconstritoras. No entanto, não se sabe como a adrenalina plasmática, que se apresenta em pequenas concentrações (0,5 nmol/l), consegue exercer tal efeito protetor. Acredita-se que a adrenalina possa exercer um efeito inibitório na neurotransmissão colinérgica via receptores β_2 localizados nos nervos colinérgicos das vias aéreas. Essa idéia tem fundamento, já que drogas anticolinérgicas previnem e reverterem a broncoconstrição induzida por β bloqueador.

Logo, a adrenalina circulante em concentração normal, apesar de baixa, protege o indivíduo de influências broncoconstritoras, como mediadores inflamatórios e reflexos vagais³⁷.

Receptores β

Os agonistas β influenciam vários aspectos da função pulmonar. Estudos revelam que os receptores β estão localizados em diferentes tipos de células dentro do pulmão, incluindo células epiteliais e músculo liso de todas as vias aéreas, da traquéia até os bronquíolos terminais^{39,40}. Esses receptores estão em maior densidade nas vias aéreas centrais, tornando-se rarefeitos na periferia do pulmão. Tal constatação não é uma surpresa já que os agonistas β relaxam brônquios, bronquíolos e tecido pulmonar humano *in vitro*. Os agonis-

tas β reverterem a broncoconstrição, sem considerar o estímulo constritor.

Os agonistas β apresentam várias outras formas de reduzir a obstrução das vias aéreas na asma: diminuindo a liberação de mediadores através do mastócito, reduzindo o tônus colinérgico e, possivelmente, diminuindo o edema da mucosa.

Antigamente, acreditava-se que os receptores β dos músculos lisos das vias aéreas fossem classificados como receptores β_2 . Hoje em dia, já foi demonstrada a coexistência de receptores β_1 e β_2 em várias espécies animais, inclusive nos humanos, onde a relação $\beta_1:\beta_2$ é de 3:1. Ademais, acredita-se que os receptores β_1 são regulados por nervos adrenérgicos, enquanto que os receptores β_2 são regulados pela adrenalina circulante.

No músculo liso das vias aéreas de humanos, na ausência de inervação simpática significativa, nenhum efeito mediado por receptor β_1 é observado. Tal fato foi confirmado em estudos *in vitro* onde o relaxamento das vias aéreas centrais e periféricas é mediado somente por receptores β_2 , sendo essa assertiva reforçada pela presença de receptores β_2 no músculo liso das vias aéreas.

Os receptores β também estão presentes na parede alveolar, sendo principalmente do tipo 1 (β_1). A função desses receptores, nessa localização, ainda é objeto de discussão.

Uma vez que os antagonistas β reverterem o broncoespasmo das vias aéreas de asmáticos, seria lógico pensar que um defeito na função do receptor β poderia ser o responsável pela asma e hiperresponsividade brônquica. Entre-

tanto, um defeito primário no receptor β não parece ser a causa da asma, já que o bloqueio crônico dos receptores β não acarreta asma ou hiper-responsividade brônquica nos indivíduos normais.

Receptores α

Existem poucos receptores α no pulmão e seu trabalho na regulação da função das vias aéreas é controversa¹. Os receptores α , que mediam a contração do músculo liso das vias aéreas, foram demonstrados em muitas espécies, inclusive humanos, embora as respostas a adrenérgicas possam ser demonstradas só em situações específicas. Nenhuma contração a adrenérgica é mostrada nas vias aéreas de cães *in vitro*, mas se forem pré-tratados com histamina ou serotonina, observar-se-á uma importante resposta contrátil em

presença de α agonistas ou estimulação simpática, sugerindo que esses mediadores incrementam as respostas dos receptores α . Esse aumento na resposta α adrenérgica não está relacionada a nenhuma alteração na densidade ou afinidade dos receptores a e, provavelmente, decorre de um mecanismo pós-receptor, possivelmente envolvendo canais de cálcio voltagem dependente.

Embora esses receptores tenham sido muito bem descritos nas vias aéreas de cães, não está bem certo o papel desses receptores nas vias aéreas de humanos. Apesar do estudo de Kneussl e Richardson⁴¹ demonstrar que o receptor a apresentava atividade contrátil nas vias aéreas de humanos doentes, tal assertiva não foi confirmada nos estudos subseqüentes, nem há nenhuma evidência de receptores α no

músculo liso das vias aéreas de humanos com base em mapeamentos auto-radiográficos.

A demonstração de que respostas α adrenérgicas pudessem ser estimuladas por mediadores inflamatórios *in vitro* corroborou com a idéia de que esses mediadores pudessem intensificar as respostas α adrenérgicas na asma. Embora os α agonistas possam causar broncoconstrição no asmático, não está provado que ocorre a ativação dos receptores α no músculo liso das vias aéreas de pacientes asmáticos. Ademais, não é provável que mecanismos endógenos ativem esses receptores, já que os receptores β preponderam.

Cumprе ressaltar que antagonistas α_1 específicos (prazosin) apresentam pouco efeito na asma. A ativação de receptores α pode ser benéfica na asma, já que os receptores α_2 inibem nervos excitatórios colinérgicos e não colinérgicos nas vias aéreas de cobaias, embora esse efeito nunca tenha sido demonstrado em humanos.

Sistema Nervoso Autônomo Não Adrenérgico e Não Colinérgico

O controle autônomo das vias aéreas de humanos é mais complexo do que se pensa, já que além das clássicas vias colinérgicas e adrenérgicas, há que se ressaltar também os mecanismos neurais não colinérgicos e não adrenérgicos (NANC). A denominação de sistema nervoso autônomo, não adrenérgico não colinérgico, tem sido empregada para designar o conjunto de fibras do sistema nervoso

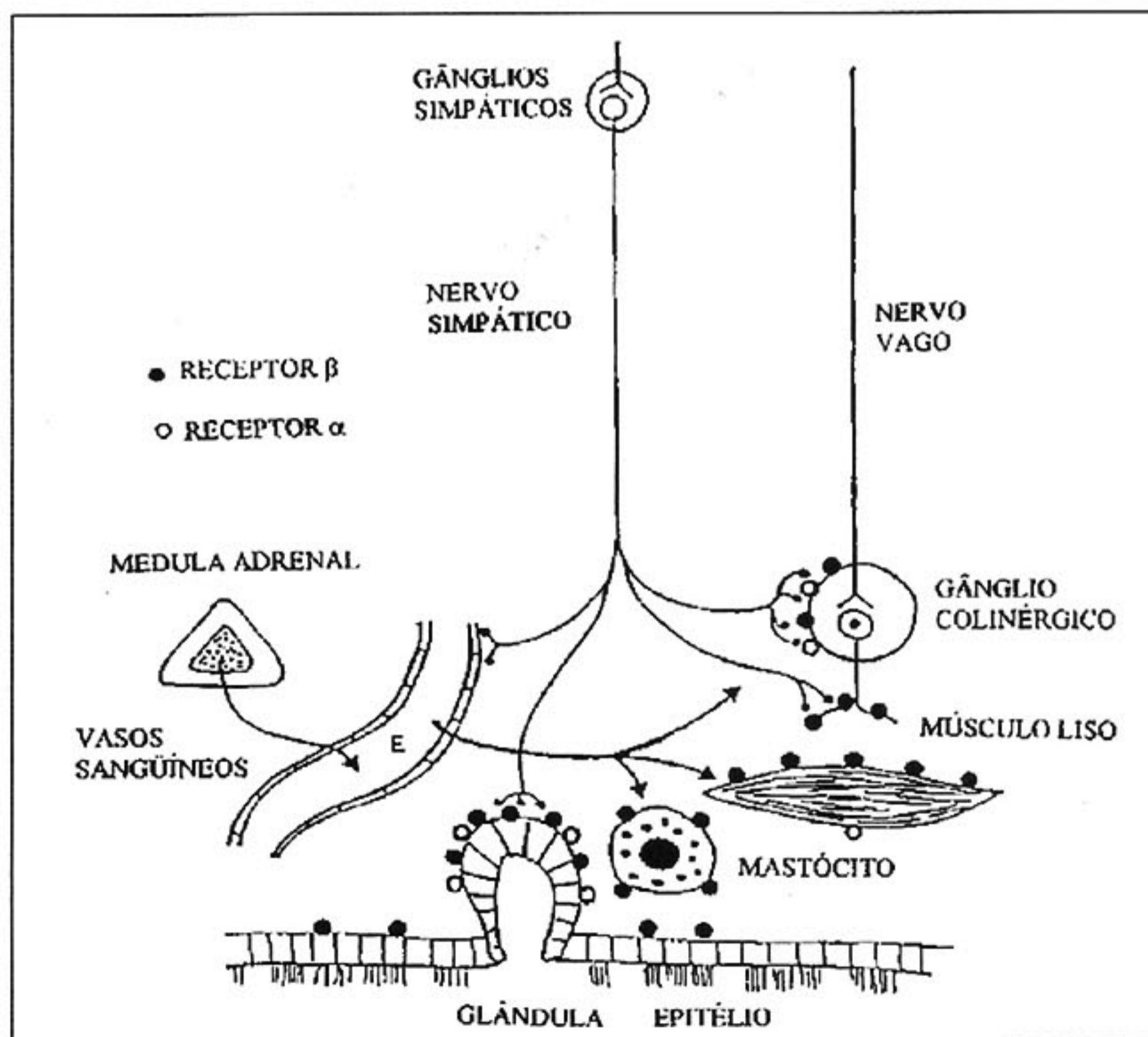


Figura 4 - Mecanismos Adrenérgicos na Asma

autônomo, em que os neurotransmissores da junção neuro-efetora não são a noradrenalina ou a acetilcolina. Trata-se de um conjunto heterogêneo e numeroso de fibras nervosas, com um grande número de neurotransmissores já identificados e de função ainda não completamente estabelecida, e que está presente em todos os órgãos estudados até o momento ^{42,43}.

Apesar de no final do século passado já existir evidências da presença do sistema NANC, foi na década de 60 que se demonstrou a existência de nervos que não eram adrenérgicos ou colinérgicos, inicialmente em intestino e bexiga e, posteriormente, nos sistemas cardiovascular e respiratório ⁴⁴.

Os primeiros estudos que identificaram a presença de neurotransmissores ligados ao sistema NANC advêm da década de 70. Vários critérios deveriam ser preenchidos para que uma substância pudesse ser considerada um neurotransmissor: síntese e armazenamento em terminais nervosos, liberação dependente de cálcio por ocasião de estimulação do nervo correspondente, ligação a receptores pós-juncionais resultante em efeitos biológicos semelhantes ao da estimulação nervosa, inativação por enzimas ou por um processo de captação e identificação de agentes que produzam bloqueio ou potencialização das respostas à estimulação nervosa ou aplicação exógena da substância em estudo ⁴³. A primeira substância que satisfaz os critérios para um neurotransmissor do sistema NANC foi o ATP, tendo sido então formulada a hipótese de transmissão purinérgica. Entretanto, logo ficou evidente que

essa não era a neurotransmissão presente na maioria das fibras não adrenérgicas e não colinérgicas ⁴². Tornou-se então claro que havia a presença de diferentes substâncias em vesículas de terminações nervosas NANC, sendo que muitas terminações nervosas apresentavam mais de um neurotransmissor, incluindo vários peptídeos biologicamente ativos. A Tabela 2 mostra os neurotransmissores já descritos como presentes em fibras do sistema NANC ⁴⁵. O estudo do sistema nervoso autônomo cada vez mais evidencia a complexidade e heterogeneidade dessas fibras nervosas, uma vez que foi demonstrado a coexistência e liberação conjunta de neuropeptídeos com noradrenalina ou acetilcolina ^{42,45}.

Nos pulmões a inervação NANC pode ser tanto inibitória (broncodilatadora) como excitatória (broncoconstritora).

Nervos Não Adrenérgicos Não Colinérgicos de Efeitos Inibitórios (NANCI)

Nas vias aéreas de humanos há uma importante resposta broncodilatadora que não é afetada nem por bloqueio adrenérgico nem colinérgico. A resposta inibitória não adrenérgica não colinérgica (NANCI) pode ser demonstrada *in vitro* por estimulação elétrica e acredita-se ser o único mecanismo broncodilatador neural nas vias aéreas de humanos. Inicialmente, acreditava-se que os neurotransmissores NANCI eram as purinas (adenosina e ATP) ³. Posteriormente, vários estudos analisaram o pa-

pel do peptídeo vasoativo intestinal (VIP) como um neurotransmissor NANCI ^{46,47}.

Peptídeo Vasoativo Intestinal (VIP)

Dos vários peptídeos isolados nas vias aéreas, o VIP e um peptídeo correlato, denominado peptídeo histidina isoleucina (PHI), relaxam a musculatura lisa das vias aéreas. O VIP é um peptídeo com 28 aminoácidos, que foi descoberto como substância vasoativa no extrato pulmonar. Com a utilização de métodos imuno-histoquímicos foi possível demonstrar a presença de fibras nervosas imunorreativas para o VIP em toda a árvore respiratória e a vasculatura pulmonar. A imunorreatividade para o peptídeo vasoativo intestinal está associada à musculatura lisa de vias aéreas, em especial as vias aéreas de grande calibre, glândulas secretoras de muco, vasos pulmonares e gânglios parassimpáticos. Ademais, as vias aéreas distais ou de pequeno calibre mostram uma imunorreatividade muito reduzida para VIP. Receptores para o VIP foram identificados no pulmão, em maior densidade na musculatura lisa vascular e de grandes vias aéreas, especialmente no epitélio brônquico e glândulas submucosas. Existe também alta densidade de receptores na parede alveolar, apesar da inervação imunorreativa, para o peptídeo vasoativo intestinal não chegar a nível tão distal ⁴⁸.

O VIP é um potente relaxante da musculatura lisa brônquica *in vitro* sendo, aproximadamente, 50 vezes mais potente do que o isoproterenol. O VIP inalado *in vivo* protege contra a broncoconstrição induzida por histami-

na em animais. Nas vias aéreas de cobaias, contrariamente ao que ocorre em humanos, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) participa das respostas NANCi^{49,50}. Em humanos, o VIP não tem efeito broncodilatador em indivíduos que já tenham sido broncodilatados com β agonista. Ademais, tem um efeito protetor fraco contra a broncoconstrição induzida pela histamina, quando comparado com o β agonista. O VIP dado por infusão venosa tem um pequeno efeito broncodilatador em indivíduos asmáticos, entretanto, em indivíduos normais, o VIP não apresenta nenhum efeito na condutância das vias aéreas. Acredita-se que esse pequeno efeito em humanos possa ser explicado pela dificuldade de acesso dos peptídeos aos receptores das vias aéreas, ou talvez porque ele seja rapidamente inativado por peptidases presentes em vias aéreas⁵¹. Complementarmente, a administração intravenosa de VIP acarreta intensa vasodilatação, taquicardia e hipotensão, além de vasodilatação pulmonar, provavelmente por efeito direto na

musculatura lisa da parede vascular. O VIP também tem efeito em glândulas submucosas, produzindo um aumento na secreção de muco. Seu efeito parece ser mais intenso em células mucosas do que em serosas, sendo a secreção em resposta à administração de VIP rica em glicoproteína. É também um estimulante do transporte de cloreto e, conseqüentemente, da secreção de água em células epiteliais.

Esse peptídeo parece funcionar como um cotransmissor com acetilcolina, reduzindo o efeito desta na musculatura lisa *in vitro*, podendo contrapor-se ao mecanismo de contração colinérgica. O estímulo para secreção de acetilcolina induz, simultaneamente, à secreção de VIP presente nos nervos colinérgicos das vias aéreas.

Ollerenshaw et al.⁵² demonstraram uma diminuição no número de fibras nervosas imunorreativas para VIP nos pulmões de asmáticos e um aumento nas fibras nervosas imunorreativas para substância P. Essas observações foram feitas em pulmões obtidos de autópsias e em frag-

mentos pulmonares obtidos de pacientes que se submeteram à pneumectomia ou lobectomia pulmonar. Essas observações serviram de sustentação à hipótese de que um desequilíbrio entre peptídeos broncoconstritores e broncodilatadores possa estar envolvido no processo inflamatório presente na asma⁵³.

Resumindo, apesar do VIP ter sido proposto como neurotransmissor endógeno dos nervos NANCi, seu papel fisiológico ainda persiste incerto⁴⁰, já que até hoje não foi identificado nenhum antagonista seletivo para os receptores VIP em humanos⁵².

Peptídeo Histidina Isoleucina (PHI)

É um peptídeo de 27 aminoácidos que apresenta semelhanças estruturais com o VIP, sendo sintetizado com o mesmo pró-hormônio e codificado com o mesmo gene. Em humanos, o peptídeo histidina metionina (PHM) foi isolado e é um potente relaxante do brônquio humano *in vitro*, sendo equipotente ao VIP. É provável que o PHI e PHM sejam liberados juntamente com o VIP, sendo também neurotransmissores de relaxamento neural não adrenérgico das vias aéreas⁴⁵.

Óxido Nítrico (NO)

Atualmente, o neurotransmissor broncodilatador das vias aéreas de humanos foi identificado como sendo o óxido nítrico^{49,54-56}. Utilizando-se a L-NG-nitroarginina metil éster (L-NAME), inibidor específico da óxido nítrico sintase (enzima que forma o NO a partir da L-arginina), Belvisi et al., em 1992⁴⁹, constataram que o L-NAME é capaz de bloquear a resposta neural

Tabela 2 - Neurotransmissores do Sistema Nervoso Autônomo não Adrenérgico não Colinérgico.

Trifosfato de Adenosina (ATP)
5-hidroxitriptamina
Ácido gama aminobutírico
Dopamina
Peptídeos:
Encefalina/Endorfina
Peptídeo histidina metionina/peptídeo histidina isoleucina
Substância P/Neurocinina A/Neurocinina B
Peptídeo liberador da gastrina/Bombesina
Somatostatina
Neurotensina
Hormônio liberador do hormônio luteinizante
Colecistocinina/Gastrina
Neuropeptídeo Y/Polipeptídeo Pancreático
Galanina
Angiotensina
Hormônio adenocorticotrófico
Peptídeo ligado ao gene da calcitonina
Óxido Nítrico

broncodilatadora, sendo esse efeito inibitório revertido com a adição de L-arginina. O NO liberado nos terminais nervosos modula a resposta neural colinérgica nas vias aéreas de humanos *in vitro*, aparentemente antagonizando a liberação de acetilcolina. Em animais há uma redução na resposta NANCi após exposição a alérgenos. Na traquéia de cobaias o NO contribui com 50% do relaxamento das vias aéreas, sendo os outros 50% mediados pelo VIP ou peptídeos correlatos. Contrariamente, na traquéia de humanos, o NO parece ser o responsável por toda resposta broncodilatadora. Entretanto, não há nenhuma evidência de diminuição de resposta NANCi nas vias aéreas de asmáticos *in vitro*⁵⁷, ou em pacientes com asma leve *in vivo*⁵⁸. Ademais, a quimotripsina, que degrada o VIP e peptídeos correlatos, não tem nenhum efeito inibitório em humanos, quando se compara com a resposta neural em cobaias.

Cumpramos ressaltar que o NO liberado é rapidamente degradado em sítios inflamatórios. Ânions superóxidos, que são produzidos pelas células inflamatórias, podem acarretar rápida degradação de NO. Se a liberação de NO estiver alterada na inflamação das vias aéreas, isso acarretará um aumento na resposta colinérgica, como é visto na asma severa, onde há broncoconstrição colinérgica.

Nervos Não Adrenérgicos Não Colinérgicos de Efeitos Excitatórios

A estimulação por campo elétrico em cobaias produz, tanto *in vivo* como em preparações de traquéia isolada, uma bronco-

constrição que não é inibida por atropina. Existem fortes evidências de que neurotransmissores dessas fibras, chamadas por alguns autores de fibras nervosas NANC excitatórias, são as taquicinininas, um grupo de peptídeos de baixo peso molecular (em torno de 1000 daltons), que têm como representantes mais estudados a substância P, a neurocinina A e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina. No sistema respiratório, essas taquicinininas estão presentes em algumas terminações nervosas sensitivas (fibra C), sendo liberadas em resposta à estimulação dessas fibras³. As fibras C têm um papel sensitivo, mas também eferente, através da liberação antidrômica de taquicinininas e, por tal mecanismo, podem estar envolvidas na resposta a estímulos locais como, por exemplo, decorrentes de lesões epiteliais, com broncoconstrição, vasodilatação, extravasamento plasmático e recrutamento de células inflamatórias. Esse aspecto funcional foi proposto por Barnes como sendo o principal componente de uma resposta reflexa neurogênica, ocasionado por uma resposta inflamatória e intensificando a mesma.

Taquicinininas

A substância P é um peptídeo de 11 aminoácidos, armazenada em terminações nervosas sensitivas não mielinizadas. Essas fibras são encontradas em epitélio, ao redor de vasos sanguíneos e próximo ao músculo liso. As fibras nervosas, que são imunorreativas para substância P, são fibras nervosas eferentes sensitivas, e a substância P é sintetizada em gânglios do vago e trans-

portadas até ramos periféricos intrapulmonares.

A neurocinina A também é armazenada nos mesmos nervos e é seletiva a uma população diferente de receptores de taquicinininas denominados receptores NK2, em contraste com os receptores NK1, preferencialmente ativados pela substância P. A substância P e a neurocinina A provêm de um mesmo gene e se originam de um mesmo peptídeo precursor. A imunorreatividade para neurocinina A segue, nos pulmões a mesma distribuição que as fibras imunorreativas para substância P. A liberação das neurocininas A e SP promovem secreção de muco nas vias aéreas, aumento do transporte de íons pelo epitélio brônquico, aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa. A terceira taquicininina, NKB é seletiva aos receptores NK3, mas este peptídeo ainda não foi identificado no pulmão^{45,46}.

A informação a respeito da função de fibras sensoriais e neurocininas resulta, em grande parte, do emprego da capsaicina. A capsaicina é uma neurotoxina que tem efeito seletivo sobre fibras nervosas sensitivas, induzindo a liberação de taquicinininas endógenas. Cumpramos ressaltar que, o tratamento crônico com capsaicina, causa depleção desses peptídeos.

Os receptores de taquicinininas são do tipo acoplados às proteínas G. Apresentam sete hélices transmembranais, ou seja, atravessam a membrana celular, formando alças protéicas interna e externamente ao citoplasma. Representam um dentre os vários tipos relacionados às proteínas reguladoras de nucleotídeos guanina, comum às

células eucarióticas. A ligação agonista-receptor induz uma reação na subunidade α dessa proteína G, na qual ocorre fosforilação (ciclo GTP→GDP), com posterior endocitose, dissociação do agonista no citoplasma e reciclagem do receptor para a membrana.

In vitro a NKA é um potente constritor das vias aéreas de animais ou humanos, sugerindo a presença de receptores NK2 no músculo liso das vias aéreas. A NKA é mais efetiva nas pequenas vias aéreas do que nas grandes vias aéreas e os receptores das taquicininas são vistos em maior quantidade nas vias aéreas periféricas. *In vivo* a substância P, quando dada por infusão ou inalação, não apresenta ação broncoconstritora, enquanto que a neurocinina A acarreta constrição (seja i.v. ou por inalação).

Os efeitos das taquicininas nos músculos lisos das vias aéreas são intensamente modulados pelo epitélio das vias aéreas⁴⁶. A substância P e a neurocinina A são degradados próximo ao local de liberação pela ação da endopeptidase neutra (NEP)^{59,60}, enzima que se expressa principalmente na membrana luminal de células epiteliais. A substância P também é metabolizada pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), localizada principalmente na membrana luminal de células endoteliais. A remoção do epitélio aumenta o efeito constritor das taquicininas na traquéia de humanos e cobaias, e este efeito pode estar relacionado com a localização da endopeptidase neutra (NEP), com a maior degradação de enzimas para taquicininas e com o epitélio das vias aéreas. A inibição dessa

enzima pelo tiorfan ou fosforamidom potencializa a ação constritora das taquicininas. A lesão do epitélio das vias aéreas na asma acarreta um intenso efeito broncoconstritor. As taquicininas também afetam a neurotransmissão colinérgica nas vias aéreas. A NKA é mais potente que a SP, facilitando nervos colinérgicos pós-ganglionares, sugerindo envolvimento com receptores NK2.

A liberação de taquicininas pode ser modulada por outros fatores como $\alpha 2$ e β agonistas, opióides e neuropeptídeo Y, de modo inibitório, bem como intensificada por mediadores como histamina, bradicinina, prostaglandinas e nicotina, mas, principalmente, podem agir de modo diverso em diferentes espécies animais. Essas respostas podem ser devidas às ações preferenciais, porém não específicas, em receptores, tais como NK-1, NK-2, NK-3, com diferentes distribuições em diferentes espécies, e possivelmente pelo armazenamento comum destas substâncias no mesmo terminal neuronal sensível à capsaicina.

Peptídeo Relacionado com Gene da Calcitonina (CGRP)

A CGRP é um peptídeo com 39 aminoácidos que está localizado no terminal do nervo aferente e pode estar localizado juntamente com a SP. A CGRP está presente nas terminações nervosas aferentes das vias aéreas de humanos, sendo um potente broncoconstritor. Ademais, o peptídeo ligado à calcitonina tem importante efeito vasodilatador e potencializa a permeabilidade vascular induzida pela substância P. Interessante notar que muitas vezes observa-se imunor-

reatividade para o CGRP nas mesmas fibras nervosas que apresentam imunorreatividade para substância P, sugerindo que esses peptídeos são muitas vezes armazenados e liberados pelas mesmas fibras nervosas⁴⁶.

Inflamação Neurogênica

Os mecanismos reflexos axonais já estão bem estabelecidos nas vias aéreas de roedores e o pré-tratamento com antagonistas das taquicininas/capsaicina bloqueia a hiper-responsividade das vias aéreas em vários modelos animais⁶¹. Pacientes que vieram a falecer por asma apresentaram aumento na substância P em fibras nervosas imunorreativas⁶². Entretanto, não houve confirmação em outros trabalhos no que tange à imunorreatividade da substância P ou no número de fibras nervosas imunorreativas^{53,63}. Tem sido descrita a associação entre células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos) e nervos sensoriais das vias aéreas na gênese da asma. Concentrações aumentadas de SP têm sido relatadas em lavado bronquíolo alveolar e escarro de pacientes com asma brônquica⁶⁴. Há também aumento na expressão dos receptores NK1 (mas não de NK2) em pulmões asmáticos⁶⁵. Antagonistas não seletivos das taquicininas inibem a broncoconstrição induzida por bradicinina em pacientes com asma, mas o mais potente antagonista seletivo de NK1 não apresenta nenhum efeito, quando em presença de broncoconstrição induzida por ar frio⁶⁶. Enquanto essa hipótese corrobora o papel da inflamação neurogênica e dos neuropeptídeos sensoriais em pacientes com asma, existem algumas evidências contra tal assertiva. A capsaicina, que causa uma profunda broncoconstrição

e exsudação plasmática nas vias aéreas de roedores, tem um efeito broncoconstritor transitório em humanos (inclusive pacientes asmáticos)⁶⁷ e raramente constrita as vias aéreas de humanos *in vitro*.

Neuropeptídeo Y

NPY é um peptídeo de 36 aminoácidos localizado nas vias aéreas de nervos adrenérgicos. Não há efeito direto no músculo liso das vias aéreas que modulam tanto a neurotransmissão colinérgica e liberação de neuropeptídeos sensoriais nas vias aéreas de cobaias.

Galanina

A galanina é um peptídeo de 29 aminoácidos localizado nas vias aéreas do nervo colinérgico. Não há nenhum efeito direto no músculo liso das vias aéreas, mas modula os nervos NANC excitatório em cobaias⁴⁶.

Colecistocinina

A CCK é um potente broncoconstritor das vias aéreas centrais em cobaias e humanos. Similarmente à taquicinina, a CCK é metabolizada pela endopeptidase neutra dos epitélios das vias aéreas. Não há nenhum efeito na neurotransmissão colinérgica nas vias aéreas, em contraste com seu potente papel neuromodulatório no intestino⁴⁶.

Interações Neurais Envolvidas na Asma

Na fisiopatologia da asma, a obstrução das vias aéreas depende não só da contração da musculatura lisa, mas também das alterações inflamatórias da parede brônquica e do acúmulo de secreção na luz do brônquio.

A lesão do epitélio brônquico ocorre com frequência na asma, mesmo nos asmáticos relativamente bem controlados. Essa lesão, conseqüente à ação de produtos da ativação de eosinófilos, de radicais livres de oxigênio e, provavelmente, de proteases, contribui para o surgimento de um estado de hiper-responsividade observado em situações diversas, como exposição a ozônio, infecções virais, exposição a alérgenos e a irritantes químicos. Essa lesão epitelial poderia ter dois efeitos sobre o sistema NANC:

1) A endopeptidase neutra (NEP) é a principal enzima que degrada as taquicininas nas vias aéreas e, como já previamente demonstrado, alguns vírus e agentes como a fumaça de cigarro diminuem a atividade dessa enzima no epitélio respiratório. O efeito resultante seria uma diminuição na metabolização de taquicininas eventualmente liberadas, com conseqüente potencialização de seus efeitos. Entretanto, quando se utiliza inibidores da NEP, como o tiorfan, há potencialização dos efeitos das taquicininas em indivíduos normais⁶⁸. Já pacientes asmáticos apresentam o mesmo efeito quando em presença dos inibidores da NEP, sugerindo que a função da NEP não está prejudicada, pelo menos em condições basais.

2) Os terminais nervosos sensitivos uma vez expostos podem ser estimulados por substâncias inaladas e também por mediadores inflamatórios, como a bradicinina, o PAF e os leucotrienos. Isso poderia resultar na liberação de taquicininas, com conseqüente broncoconstrição e edema, que seriam mais inten-

tos na presença de diminuição da atividade da NEP. A bradicinina, como já relatado anteriormente, tem pouco efeito sobre o músculo liso das vias aéreas humanas *in vitro*, mas é um potente broncoconstritor em asmáticos, o que provavelmente decorre da liberação de broncoconstritores nas terminações nervosas NANC. O estímulo a essas terminações nervosas sensitivas (fibras C) poderia levar a um reflexo axonal, em que fossem liberadas taquicininas mais difusamente na árvore respiratória, com amplificação dos efeitos já descritos.

Até hoje não se sabe o papel da inflamação neurogênica em pacientes com asma. Estudos sugerem que a inflamação neurogênica seja relevante em pacientes com asma grave. Ademais, taquicininas como a substância P, a neurocinina A e o peptídeo ligado ao gene da calcitonina podem ser mais importantes em causar exsudação plasmática, vasodilatação brônquica, e secreção de muco do que regular o tônus da musculatura lisa das vias aéreas. Logo, sua real função na asma ainda não está completamente confirmada com as técnicas disponíveis no momento. Esses estudos incluiriam a utilização de antagonistas específicos de taquicininas em pacientes com asma. Atualmente, várias drogas vêm sendo desenvolvidas com este intuito.

Outro ponto, que é importante destacar, é o papel dos nervos NANCi na asma. Até o momento, observou-se que os nervos NANCi apresentam uma função defeituosa em animais quando expostos a substâncias alergênicas. Entretanto não há, até o

momento, nenhuma evidência de anormalidade na função desses nervos em indivíduos com asma. Ademais, cumpre ressaltar que durante a exacerbação da asma, onde há intensa resposta inflamatória, ânions superóxidos podem inativar o NO resultando numa menor resposta NANCi (aumentando broncoconstrição colinérgica reflexa).

No que tange às respostas colinérgicas na asma, sabe-se que essas respostas estão aumentadas na exacerbação aguda, bem como contribuem para a asma induzida por β bloqueador.

O papel do sistema nervoso central, em pacientes com asma, persiste controverso. Sabe-se que o *stress* é um importante fator desencadeador das crises de asma, entretanto, pouco se sabe acerca dos mecanismos envolvidos. Há alguns estudos relatando a presença de mecanismos reflexos colinérgicos na asma induzida por *stress*. Entretanto, nada se sabe acerca dos mecanismos centrais. Acupuntura foi descrita como sendo efetiva na terapêutica de alguns pacientes com asma, entretanto, ensaios clínicos controlados freqüentemente foram negativos.

Em conclusão, a real função do sistema nervoso autônomo nos pulmões ainda não está completamente estabelecida. Entretanto, o conhecimento das interações entre o sistema imune e o sistema nervoso autônomo vem se acelerando nos últimos anos de maneira intensa, possibilitando que, num futuro próximo, haja um maior entendimento da fisiopatologia da asma, principalmente no que tange seus mecanismos neurais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARNES, P. J. - State of art. Neural control of human airways in health and disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 134: 1289-1314, 1986.
2. BARNES, P. J. - Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways. *Arch. Int. Pharmacodyn. (Suppl.)* 280:208-228, 1986.
3. BARNES, P. J. - Neuropeptides in human airways: function and clinical implications. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: S77-S83, 1987.
4. ALEXANDER, H. L. & PADDOCK, R. - Bronchial asthma: Response to pilocarpine and epinephrine. *Arch. Int. Med.* 27: 184-191, 1921.
5. NADEL, J. A. & BARNES, P. J. - Autonomic regulation of the airways. *Annu. Rev. Med.* 35: 451-467, 1984.
6. THOMSON, N. C. - In vivo versus in vitro human airway responsiveness to different pharmacologic stimuli. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: S58-S62, 1987.
7. KARLSSON, J. A.; WIDDICOMBE, J. G.; SANT'AMBROGIO, G. - Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 65: 1007-11023, 1988.
8. RICHARDSON, J. B. - State of art. Nerve supply to the lungs. *Am Rev. Respir. Dis.* 119: 785-802, 1979.
9. GUZ, A. & TRENCHARD, D.W. - Pulmonary stretch activity in man: a comparison with dog and cat. *J. Physiol.* 213: 329-343, 1971.
10. SAMPSON, S.R. & VIDRUK, D.H. - The nature of the receptor mediating stimulant effects of histamine on rapidly adapting vagal afferents in lung. *J. Physiol.* 287: 509-518, 1979.
11. COLERIDGE, J. C. G. & COLERIDGE, H. M. - Afferent vagal C fibre innervation of the lung and airways and its functional significance. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 99: 1-110, 1984.
12. FULLER, R.W.; DIXON, C. M. S.; BARNES, P. J. The bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J. Appl. Physiol.* 85: 1080-1084, 1985.
13. FULLER, R.W.; DIXON, C.M.S.; CUSS, F. M. C.; BARNES, P.J. - Bradykinin-induced bronchoconstriction in man: mode of action. *Am Rev. Respir. Dis.* 135: 176-180, 1987.
14. FOX, A. J.; BARNES, P.J.; URBAN, L.; DRAY, A. - An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea-pig airways. *J. Physiol.* 469: 21-35, 1993.
15. FOX, A. J.; BARNES, P. J.; DRAY, A. - Stimulation of afferent fibres in the guinea pig trachea by non-isosmotic and low chloride solutions and its modulation by frusemide. *J. Physiol.* 482: 179-187, 1995.
16. BARNES, P. J. - Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves. *J. Allergy Clin Immunol.* 92: 182-186, 1993.
17. LAUWERYNS, J. M.; VAN LOMME, L.A.R.; DOM, R. J. - Innervation of rabbit intrapulmonary neuroepithelial bodies. Quantitative ultrastructural study after vagotomy. *J. Neurosci.* 67: 81-92, 1985.
18. BARNES, P. J. - Cholinergic control of airway smooth muscle.

- Am Rev. Respir. Dis. 136: S42-S45, 1987.
19. RHODEN, K. J.; MELDRUM, L. A.; BARNES, P. J. - Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by b2 adrenoceptors. *J. Appl. Physiol.* 65: 700-705, 1988.
 20. BAI, T. R.; LAM, R.; PRASAD, F. Y. F. - Effects of adrenergic agonists and adenosine on cholinergic neurotransmission in human tracheal smooth muscle. *Pulm. Pharmacol.* 1: 193-199, 1989.
 21. HALL, A. K.; BARNES, P. J.; MELDRUM, L. A.; MACLAGAN, J. - Facilitation by tachykinins of neurotransmission in guinea-pig pulmonary parasympathetic nerves. *Br. J. Pharmacol.* 97: 274-280, 1989.
 22. BARNES, P. J. - Muscarinic receptors in lung. *Postgrad. Med. J. (Suppl)* 64: 159-170, 1983.
 23. WHITE, M. V. - Muscarinic receptors in human airways. *J. Allergy Clin Immunol.* 95: 1065-1067, 1995.
 24. PATEL, H. J.; BARNES, P. J.; TAKAHASHI, R. et al. - Characterization of prejunctional muscarinic autoreceptor in human and guinea pig trachea in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 152: 872-878, 1995.
 25. MINETTE, P. A. H.; LAMMERS, J.; DIXON, C. M. S.; MC CUSKER, M. T.; BARNES, P. J. - A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not in asthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.* 67: 2461, 1989.
 26. AYLA, L. E. & AHMED, T. - Is there a loss of a protective muscarinic receptor mechanism in asthma? *Chest* 96: 1285-1291, 1991.
 27. FRYER, A. D. & JACOBY, D. B. - Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2-muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea pig. *Br. J. Pharmacol.* 102: 267-271, 1991.
 28. FRYER, A. D. & WILLS-KARP, M. - Dysfunction of M2-muscarinic receptors in pulmonary parasympathetic nerves after antigen challenge. *J. Appl. Physiol.* 71: 2255-2261, 1991.
 29. JACOBY, D. B.; GLEICH, G. J.; FRYER, A. D. - Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J. Clin. Invest.* 91: 1314-1318, 1993.
 30. ROUSELL, J.; HADDAD, E.; MAK, J. C. W.; BARNES, P. J. - Transcriptional down-regulation of M2-muscarinic receptor gene expression in human embryonic lung (HEL 295) cells by protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 270: 7213-7218, 1995.
 31. BARNES, P. J. - Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol. Rev.* 72: 699-729, 1992.
 32. MEYERS, A. C. & UNDEM, B. J. - Electrophysiological effects of tachycins and apasaicin on guinea pig parasympathetic ganglia. *J. Physiol.* 470: 666-679, 1993.
 33. WATSON, N.; MACLAGAN, J.; BARNES, P. J. - Endogenous tachykinins facilitate transmission through parasympathetic ganglia in guinea-pig trachea. *Br. J. Pharmacol.* 109: 751-759, 1993.
 34. REBUCK, A. S.; CHAPMAN, K. R.; ABBOD, R. et al. - Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am. J. Med.* 82: 59-64, 1987.
 35. GROSS, N. J. & SKORODIN, M. S. - Anticholinergic antimuscarinic bronchodilators. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129: 856-870, 1984.
 36. COE, C. I.; BARNES, P. J. - Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest* 90: 485-488, 1986.
 37. IND, P. W.; CAUSON, R. C.; BROWN, M. J.; BARNES, P. J. - Circulating catecholamines in acute asthma. *Br. Med. J.* 290: 267-279, 1985.
 38. BARNES, P. J. - Endogenous catecholamines and asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 77: 791-795, 1986.
 39. CARSTAIRS, J. R.; NIMMO, A. J.; BARNES, P. J. - Autoradiographic visualization of beta adrenoceptor subtypes in human lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 541-547, 1985.
 40. SCHWIEBERT, L. M.; STELLATO, C.; SCHLEIMER, R. P. - The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: S16-S20, 1996.
 41. KNEUSSL, M. P.; RICHARDSON, J. B. - Alpha adrenergic receptors in human and canine tracheal and bronchial smooth muscle. *J. Appl. Physiol.* 45: 307-311, 1978.
 42. UDDMAN, R.; SUNDLER, F. - Neuropeptides in the airways: a review. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: S3-S8, 1987.
 43. BURNSTOCK, G. - The nonadrenergic noncholinergic nervous system. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 280: 1-15, 1986.
 44. BURNSTOCK, G.; CAMPBELL, G.; BENNETT, M.; HOLMAN, M. E. - Inhibition of the smooth muscle of the taenia coli. *Nature* 200: 581-582, 1963.

45. MARTINS, M. A. - Sistema Nervoso Autônomo não adrenérgico não colinérgico pulmonar: possível envolvimento na fisiopatologia da asma. In: *Atualizações em Fisiologia - Respiração*, Tavares, P. (ed), Editora Cultura Médica, pp. 100-115, 1991.
46. BARNES, P. J. - Neuropeptides and Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: S28-S32, 1991.
47. SAID, I. S. - Neuropeptides (VIP and Tachykinins). *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: S22-S24, 1991.
48. CASTAIRS, J.R.; BARNES, P. J. - Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 239: 249-255, 1986.
49. BELVISI, M. G.; STRETTON, C. D.; MIURA, M. et al. - Inhibitory NANC nerves in human tracheal smooth muscle: a quest for neurotransmitter. *J. Appl. Physiol.*, 73: 2505-2510, 1992.
50. LI, C. G. & RAND, M. J. - Evidence that part of the NANC relaxant response of guinea pig trachea to electrical field stimulation is mediated by nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.*, 102: 91-94, 1991.
51. BARNES, P. J.; BLOOM, S.R.; DIXON, C. M. S. - VIP and asthma. *Lancet*, 1: 112, 1984.
52. OLLERRENSHAW, S.; JARVIS, D.; WOOLCOCK, A.; SULLIVAN, C.; SCHEIBNER, T. - Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N. Engl. J. Med.*, 320: 1244-1248, 1989.
53. HOWARTH, P. J.; SPRINGALL, D. R.; REDINGTON, A. E.; DJUKANOVIC, R.; HOLGATE, S. T.; POLAK, J. M. - Neuropeptide-containing nerves in bronchial biopsies from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 13: 288-296, 1995.
54. BARNES, P. J. - What is the role of nerves in chronic asthma and symptoms? *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 153: S5-S8, 1996.
55. BELVISI, M. G.; STRETTON, C. D.; BARNES, P. J. - Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways. *Eur. J. Pharmacol.*, 210: 221-222.
56. ELLIS, J. L. & UNDEM, B. J. - Inhibition by L-N^G-nitro-L-arginine of nonadrenergic noncholinergic mediated relaxations of human isolated central and peripheral airways. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146: 1543-1547, 1992.
57. BELVISI, M. G.; WARD, J.; TADJARIMI, S.; YACOUB, M. H.; BARNES, P. J. - Inhibitory NANC nerves in human airways: differences in disease and after extrinsic denervation (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147: A286, 1993.
58. LAMMERS, J. W. J.; MINETTE, P.; McCUSKER, M.; CHUNG, K. F.; BARNES, P. J. - Capsaicin induced bronchodilatation in mild asthmatic subjects: possible role of nonadrenergic inhibitory system. *J. Appl. Physiol.*, 67: 856-861, 1989.
59. NADEL, J. A. & BORSON, B. - Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 143: 533-536, 1991.
60. SHORE, S. A.; MARTINS, M. A.; DRAZEN, J. M. - Effect of the NEP inhibitor SCH32615 on airway responses to intravenous substance P in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.*, 73(5): 1847-1853, 1992.
61. BARNES, P. J.; BARANIUK, J.; BELVISI, M. G. - Neuropeptides in the respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1187-1198, 1991.
62. OLLERRENSHAW, S.; JARVIS, D.; SULLIVAN, C.; WOOLCOCK, A. - Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and non-asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 4: 673-682, 1991.
63. LILLY, C. M.; BAI, T. R.; SHORE, S. A.; HALL, A. E.; DRAZEN, J. M. - Neuropeptide content of lungs from asthmatic and nonasthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151: 548-553, 1995.
64. TOMAKI, M.; ICHINOSE, M.; MIURA, M. et al. - Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151: 613-617, 1995.
65. ADCOCK, I. M.; PETERS, M.; GELDER, C.; SHIRASAKI, H.; BROWN, C. R.; BARNES, P. J. - Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J. Mol. Endocrinol.*, 11: 1-17, 1993.
66. FAHY, J.; WONG, H.; GEPPETTI, P. et al. - Effect of an NK1 receptor antagonist (CP99.994) on hypertonic saline-induced bronchoconstriction and cough in male asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 152: 879-884, 1995.
67. FULLER, R. W.; DIXON, C. M. S.; BARNES, P. J. - The bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J. Appl. Physiol.*, 85: 1080-1084, 1985.
68. CHEUNG, E.; BEL, E. H.; DenHARTIGH, J.; DIJKMAN, J. H.; STERK, P. J. - An effect of an inhaled neutral endopeptidase inhibitor, thiorphan, on airway responses to neurokinin A in asthmatic subjects in vivo. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145: 1275-1280, 1992.