

CURSO PÓS-GRADUADO\*

# Fisiopatologia Respiratória – da biopatologia à exploração funcional

## I. Indicadores da inflamação neurogénica broncopulmonar

CARLOS ROBALO CORDEIRO

Serviço de Pneumologia dos H.U.C.  
Coimbra

### INFLAMAÇÃO NEUROGÉNICA. DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Poderá parecer desajustado, no âmbito de um Curso Pós - Graduado de Pneumologia, relembrar uma possível definição de Inflamação, encarada como uma resposta Fisiológica dos tecidos às diversas agressões e traduzida, histologicamente, por uma série complexa de eventos, que inclui, entre outros, quer a dilatação de arteríolas, capilares e vénulas, quer o aumento da permeabilidade e fluxo vasculares, quer exsudação de fluidos e proteínas plasmáticas, quer a migração leucocitária para o foco inflamatório.

Julga-se, no entanto, útil, na abordagem de uma vertente da Inflamação, como é a Inflamação Neurogénica (IN), recordar a ideia de que a resposta inflamatória consiste, fundamentalmente, na exsudação

plasmática, única das anteriores manifestações não existente em situações não inflamatórias.

E se a definição clássica de IN [recordada recentemente por McDonald (1)], assenta apenas, no aumento da permeabilidade vascular produzido pelas substâncias libertadas nas terminações nervosas sensoriais, já em 1968 Jancsó et al utilizaram este conceito para descrever, não só o aumento da permeabilidade vascular, mas também o extravasamento plasmático e o edema tecidual que ocorriam quando se aplicava capsaicina aos tecidos conjuntivo, pele e língua de ratos ou de cobaias (2). Mas a inflamação, é, actualmente, entendida como uma complexa rede de interações celulares promovidas por um numeroso conjunto de moléculas (neuropeptídeos, mediadores lipídicos, citocinas, factores de crescimento, moléculas de adesão, elementos da matriz extracelular, e outros), parecendo ser, numa perspectiva cronológica da sucessão destes mecanismos, de extrema precocidade a intervenção dos neuropeptídeos (3).

\* Integrado no XI Congresso de Pneumologia, Coimbra, 5 de Novembro de 1995

Coordenadores do Curso: Prof. A. Bensabat Rendas e Prof. L. Cardoso de Oliveira

Constitui o aparelho respiratório, pela diversidade agressora (antígenos, microrganismos, substâncias particuladas, etc.) e das vias de agressão (aerógena e hematógena) a que está sujeito, terreno propício ao desencadeamento deste tipo de respostas.

Na realidade, no que diz respeito às vias aéreas, a inflamação neurogénica relaciona-se e imbrinca-se com as diversas vertentes da inflamação, como especifica Barnes (4) ao descrever a interferência das terminações nervosas não adrenérgicas e não colinérgicas e dos seus produtos, em actuações de natureza mecânica (broncoconstrição), na activação colinérgica, na estimulação de glândulas submucosas e de células caliciformes, na vascularização (vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular) e na estimulação e/ou activação de células inflamatórias.

Esta actuação neuropeptídica, no aparelho respiratório, exerce-se, fundamentalmente, por peptídeos libertados pelas fibras nervosas sensoriais não adrenérgicas e não colinérgicas, constituindo a Substância P (SP), a Neurocinina A (NKA) e o Peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) os principais expoentes; a sua diversificada actuação (vasodilatação, exsudação plasmática, broncoconstrição, secreção mucosa, infiltração leucocitária) exerce-se através da ligação a receptores específicos nas células-alvo, constituindo NK1, NK2 e receptor para CGRP os receptores preferenciais, respectivamente, para a SP, a NKA e o CGRP (5); destes neuropeptídeos, assume a SP o principal papel no aparelho respiratório, não apenas pela sua elevada concentração, mas igualmente pelas variadas acções que aí desenvolve. Mas esta actividade neuropeptídica tem, naturalmente, mecanismos reguladores ou moduladores fisiológicos, destacando-se o papel das Endopeptidases Neutras (NEP) e do Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA), assumindo o NEP o protagonismo nas vias aéreas (6); esta enzima, cuja presença foi demonstrada, não apenas no epitélio respiratório, mas, igualmente, na superfície de células que contêm receptores para os neuropeptídeos (glândulas submucosas, músculo liso, endotélio vascular e membrana de células imunoinflamatórias), pode, assim, modular a resposta neurogêni-

ca, quer junto aos locais de libertação (essencialmente em redor das células basais), quer junto aos locais de actuação das taquicinas.

Por outro lado, a activação das fibras nervosas sensoriais, determinando, através dos neuropeptídeos, entre outras acções, estimulação de células inflamatórias (linfócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e fibroblastos), é também susceptível de se realizar por mediadores celulares libertados por essas células estimuladas (7). Assim, é, actualmente, conhecida, a estimulação, pela SP, quer da produção de linfocinas - como as IL1,2 e 6 -, quer da síntese imunoglobulínica - Ig A -, quer da activação linfocitária, expressa num aumento de IL2r e da população NK. Este neuropeptídeo é, igualmente, susceptível de induzir a produção de citocinas macrofágicas (IL1,6 e TNF alfa) e de intervir na adesão neutrofilica e eosinofílica, através da expressão de moléculas de adesão endotelial; também a desgranulação mastocitária e eosinofílica pode ter origem na actividade neurogénica, bem como a estimulação da proliferação fibroblástica.

É, também, uma realidade, a estimulação das fibras nervosas sensoriais pelas diversas células imunoinflamatórias; assim, quer mediadores ecosanoides eosinofílicos, quer citocinas macrofágicas (IL1, TNF) e linfocitárias (IL3,6 E IFN gama), quer a histamina e o PAF de origem mastocitária, são susceptíveis de potenciar a transmissão neurogénica, de induzir a libertação de neuropeptídeos (nomeadamente SP) e de aumentar a produção do factor de crescimento da fibra nervosa (NGF). Este factor de crescimento, com diversas e potentes actividades neurotrófica e de estimulação imunológica, produzido, igualmente pelos fibroblastos, sugere uma influência destas vias neurogénicas, não apenas nos quadros patológicos a que aparecem habitualmente associadas, e que sucintamente abordaremos adiante, mas também nos processos reparativos pós-inflamatórios.

#### INDICADORES E PRINCIPAIS PATOLOGIAS ENVOLVIDAS

Como principais quadros patológicos com envolvi-

mento neurogénico brônquico, perfilam-se as seguintes situações clínicas:

- Asma Brônquica (e Rinite Alérgica no que respeita às vias aéreas superiores)
- Inalação de fumo do tabaco
- Exposição inalatória a isocianatos
- Infecções respiratórias virais
- Outros estímulos inalatórios

Estes quadros clínicos apresentam, em comum, processos fisiopatológicos envolvendo agressão e lesão epitelial do aparelho respiratório, susceptíveis, quer de promover a menor produção ou a inactivação de endopeptidases, quer de permitir a exposição das terminações nervosas sensoriais aos diversos estímulos activadores.

Nestas patologias, perspectiva-se a utilização de indicadores directos ou indirectos de IN. Assim, pode-se sugerir, como **indicadores directos**:

- detecção de neuropeptídeos (8,9,10,11,12) em diversos meios biológicos (soro, líquidos de lavagem broncoalveolar e de lavagem nasal, expectoração induzida)
- níveis de endopeptidases nos referidos produtos (9,10,11,12)
- doseamentos imunocitoquímicos de neuropeptídeos e de endopeptidases em amostras de biópsias brônquicas (13,14)
- identificação de receptores específicos para os neuropeptídeos, nas diversas células-alvo (15)

É, igualmente, sugestivo o recurso aos seguintes **indicadores indirectos**:

- perfil e grau de activação celular em estudos de líquidos de lavagem broncoalveolar

- avaliação morfológica, em estudos de biópsias brônquicas, do respectivo padrão inflamatório, nomeadamente através da análise, quer do grau de destacamento epitelial, quer do espessamento da membrana basal, quer do número de células imunoinflamatórias por  $\text{mm}^2$

## PERSPECTIVAS

Para além do interesse do aprofundamento do estudo da IN no apoio à compreensão dos mecanismos patogénicos de diversas situações clínicas, de que, naturalmente, se destaca a Asma Brônquica, perspectivam-se, nesta área, eventuais novos rumos terapêuticos.

Assim, têm sido ensaiados, essencialmente no âmbito da patologia experimental, não apenas a utilização de NEP recombinante, em aerossolização, com resultados encorajadores (16), mas igualmente o recurso a inibidores ou antagonistas dos receptores das taucinininas nas células-alvo (17,18), aliciante perspectiva terapêutica, quer sob o ponto de vista farmacológico, quer de clonagem, em face da eventual intervenção precoce na síndrome inflamatória que poderá determinar.

Como conclusão, julga-se poder afirmar, com Goetz EJ et al (7), que "the peptidergic neuroanatomy and potential effects of neuropeptides so far delineated in lung tissues suggest that further studies will elucidate distinctive roles for many neuropeptides in the mediation and regulation of pulmonary immune and inflammatory responses".

## BIBLIOGRAFIA

1. MCDONALD D. The Concept of Neurogenic Inflammation in the Respiratory Tract. In *Neuropeptides in Respiratory Medicine*, Kaliner MA et al Eds 1994; 321-350; Marcel Dekker Inc., New York.
2. JANCÓS N, JANCÓS-GABOR A, SZOLCSÁNYI J. The role of sensory nerve endings in neurogenic inflammation induced in human skin and in the eye and paw of the rat. *Brit. Journ. Pharmac. Chemother* 1968; 33: 32-41.
3. JORDANA M, SÄRNSTRAND B, SIME PJ, RAMIS I. Immune-inflammatory functions of fibroblasts. *Eur. Resp. Journ.* 1994; 7: 2212-2222.
4. BARNES PJ. Neural mechanisms in asthma. In *"Asthma"*, Clark TJH et al. Eds 1992; 133-161, Chapman alfa Hall, London.
5. JOOS GF, GERMONPRE PR, KIPS JC, PELEMAN RA, PAWELS RA. Sensory neuropeptides and human lower airway; present state and future directions. *Eur. Resp. Journ.* 1994; 7: 1161-1171.
6. SKIDGEL RA. Pulmonary peptidases: general principles of peptide metabolism and molecular biology of Angiotensin-Converting Enzyme, Neutral Endopeptidase 24, 11, and Carboxypeptidase M. In *"Neuropeptides in Respiratory Medicine"* 1994; 301-312, Kaliner MA et al Eds., Marcel Dekker INC., New York.
7. GOETZL EJ, SREEDHARAN SP, KALTREIDER HB. Neuroregulation of Pulmonary Immunity: The Roles of Substance P and Vasoactive Intestinal Peptide. In *"Neuropeptides in Respiratory Medicine"* 1994; 607-616, KALINER M A et al Eds., Marcel Dekker INC., New York.
8. NIEBER K, BAUMGARTEN CR, RATHSACK R, FURKERT J, OEHME G, KUNKEL G. Substance P and B-endorphin-like immuno-reactivity in lavage fluid of patients with and without allergic asthma. *Journ. Allerg. Clin. Immun.* 1992; 90: 646-652.
9. C ROBALO CORDEIRO, L MESQUITA, C PEREIRA, F GARÇÃO, ACP LEITE, MF BAGANHA, MA SANTOS, ROSA, AJA ROBALO CORDEIRO, R AZEVEDO BERNARDA. Estudos diferenciados por lavagens brônquica e broncoalveolar em Asma Brônquica e em Fibrose Pulmonar. *Via Pneumológica* 1994; 7: 61-67.
10. C ROBALO CORDEIRO, L MESQUITA, M DOURADO, ACP LEITE, MF BAGANHA, R AZEVEDO BERNARDA, AJA ROBALO CORDEIRO. Neurogenic Inflammation-clinical and experimental study. *Abstract Book of the 5th International Conference- Bronchoalveolar Lavage 1995*; P22.
11. C ROBALO CORDEIRO, L MESQUITA, M DOURADO, ACP LEITE, MF BAGANHA, R AZEVEDO BERNARDA, AJA ROBALO CORDEIRO. Neuropeptides and Bronchopulmonary Inflammation- clinical and experimental study. *Eur. Resp. Journ.* 1995; 8 (suppl.19): 28.
12. C ROBALO CORDEIRO, L MESQUITA, M DOURADO, ACP LEITE, MF BAGANHA, R AZEVEDO-BERNADA, AJA ROBALO CORDEIRO. Intervenção dos Neuropeptídeos na Inflamação Broncopulmonar - Estudo clínico e experimental. *Arquivos da SPPR*. 1994; 11: 355.
13. OLLERENSHAW SL, JARVIS D, SULLIVAN CE, WOOLCOCK AJ. Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and nonasthmatics. *Eur. Resp. Journ.* 1991; 4: 673-682.
14. BARANIUK JN, OHKUBO K, KWON OJ, MAK J, ALI M, DAVIES R, TWORT C, KALINER M, LETARTE M, BARNES PJ. Localization of neutral endopeptidase (NEP) mRNA in human bronchi. *Eur. Resp. Journ.* 1995; 8: 1458-1464.
15. FRASER CM, LEE NH. Molecular characterization of autonomic and neuropeptide receptors. In *"Neuropeptides in Respiratory Medicine"* 1994; 225-250, Kaliner MA et al Eds., Marcel Dekker INC., New York.
16. KOHROGI H, NADEL JA, MALFROY B, GORMAN C, BRIDENBAUGH R, PATTON JS, BORSON DB. Recombinant Human Enkephalinase (Neutral Endopeptidase) Prevents Cough Induced by Tachykinins in Awake Guinea Pigs. *Journ. Clin. Invest.* 1989; 84: 781-786.
17. BARNES PJ. New drugs for asthma. *Eur. Resp. Journ.* 1992; 5: 1126.
18. ICHINOSE M, KATSUMATA U, KIKUCHI R. Effect of tachykinin receptor antagonist on chronic bronchitis patients. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 147: A318.