



Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

NANC e Taquicininas

A denominação de NANC (sistema nervoso não-adrenérgico não-colinérgico) tem sido empregada para designar o conjunto de fibras do sistema nervoso autônomo em que os neurotransmissores da junção neuroefetora não são a noradrenalina ou a acetilcolina (1,2).

O sistema nervoso NANC apresenta ações sobre o tônus broncomotor: a) inibitória não-adrenérgica e não-colinérgica (i-NANC) e b) excitativa ou estimulante (3) não-adrenérgica e não-colinérgica (e-NANC).

O relaxamento i-NANC foi descrito pela primeira vez nas vias aéreas em 1976 (4) e mantém-se como o único mecanismo broncodilatador mediado via neural no homem (5). O i-NANC abrange vários neurotransmissores como o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) (6) e óxido nítrico (NO). Os receptores VIP são encontrados no músculo liso, células epiteliais e glândulas submucosas (6). Além da ação broncodilatadora, o VIP determina vasodilatação e apresenta funções imunomodulatórias (7,8). Ollerenshaw *et al.* demonstraram que o VIP está ausente do pulmão de pacientes com asma, porém é detectado em 92% de indivíduos sem asma (9).

O e-NANC determina broncoconstrição mediada via neuropeptídeos liberados através de fibras nervosas nociceptivas das vias aéreas (10).

Uma vez que o epitélio brônquico tenha sido danificado em decorrência da inflamação, ocorre a exposição de terminações nervosas sensitivas, que podem ser estimuladas por substâncias inaladas e também por mediadores inflamatórios, como a bradicinina, o PAF e os leucotrienos, determinando a ativação retrógrada de potentes neuropeptídeos, tais como a substância P (SP), a neurocinina A (NKA) e peptídeos relacionados ao gene-calcitonina (CGRP). Estas substâncias integram a família das taquicininas, grupo composto de peptídeos de baixo peso molecular que atuam como neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso NANC.

As principais hipóteses para as disfunções do sistema NANC relacionadas com a asma podem ser assim resumidas: a) deficiência do i-NANC; b) inibição reversível ao nível dos gânglios ou terminações nervosas deste i-NANC; c) diminuição de afinidade dos receptores VIP; d) atuação de reflexos axonais peptidérgicos em resposta à estimulação inflamatória e e) aumento da sensibilidade da musculatura lisa brônquica aos neuropeptídicos broncoconstritores.

Neurocininas

A substância P foi primeiro descrita em 1931 como um fator presente no cérebro e intestinos, que estimulava o músculo liso e reduzia a pressão arterial. Sua designação deriva do fato de reter a sua atividade mesmo após a evaporação, quando se transforma em pó. Em 1951 a SP foi encontrada em elevadas concentrações nas raízes nervosas dorsais da medula espinhal, sugerindo estar envolvida na percepção da dor. Hoje sabemos que atua principalmente como neurotransmissor especialmente na transmissão de impulsos dolorosos de receptores periféricos até o SNC, agindo também no músculo liso, no endotélio, nas glândulas exócrinas e em células do sistema imunológico.

Após a caracterização da SP como um peptídeo de baixo peso molecular (cerca de 1.000 daltons), composto por onze aminoácidos, dois outros peptídeos foram descritos em mamíferos com seqüências terminais comuns Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂, denominados de neurocininas A e B, cada um com dez aminoácidos (11) (**Tabela 1**).

Tabela 1 — Composição das moléculas da substância P e neurocininas A e B

Peptídeos	Seqüências de Aminoácidos
SP	Arg ¹ – Pro ² – Lys ³ – Pro ⁴ – Gln ⁵ – Gln ⁶ – Phe ⁷ – Phe ⁸ – Gly ⁹ – Leu ¹⁰ – Met ¹¹ – NH ₂
NKA	His ¹ – Lys ² – Thr ³ – Asp ⁴ – Ser ⁵ – Phe ⁶ – Val ⁷ – Gly ⁸ – Leu ⁹ – Met ¹⁰ – NH ₂
NKB	Asp ¹ – Met ² – His ³ – Asp ⁴ – Phe ⁵ – Phe ⁶ – Val ⁷ – Gly ⁸ – Leu ⁹ – Met ¹⁰ – NH ₂

Provêm de um mesmo gene (gene preprotaquicnina-1) e se originam de um mesmo peptídeo precursor, sendo que a maior fonte de taquicninas nas vias aéreas são as terminações nervosas de neurônios primários aferentes, encontradas no epitélio, ao redor de vasos sangüíneos e próximas do músculo liso.

A SP e as NKs determinam contração do músculo liso e existem evidências de que atuem como mediadores para a excitação muscular lisa não-colinérgica nervo-mediada.

As taquicninas sofrem rápida desintegração por ação de pelo menos duas enzimas: a) enzima conversora da angiotensina (ACE) e b) pela endopeptidase neutra (NEP). A ACE está localizada nas células do endotélio capilar, atuando sobre os peptídeos intravasculares. A NEP é a enzima responsável pela degradação das taquicninas nos tecidos, sendo encontrada principalmente ligada à membrana celular de células epiteliais, gerando peptídeos menores (SP-1-9, SP-1-7, SP-1-6, NKA-1-8 e NKA-1-5) que são desprovidos de efeito broncoconstritor (11).

Nos pulmões a NEP é expressa principalmente no epitélio brônquico e próximo de glândulas mucosas e da musculatura lisa da parede brônquica. A atividade da NEP nas vias aéreas parece ser um fator importante na atuação das taquicninas. Qualquer fator que iniba esta enzima ou a sua expressão pode estar associado com a ativação endógena e exógena das taquicninas. Por outro lado, a degradação enzimática da SP e NKA é um mecanismo eficiente de inativação desses peptídeos. Como a expressão da NEP no epitélio brônquico é muito intensa, qualquer lesão no epitélio ou a sua *downregulation*, como ocorre no processo inflamatório da asma, potencializa o efeito broncoconstritor das taquicninas. Deve ser ressaltado que a NEP não é específica para as taquicninas, participando também do metabolismo de outros peptídeos broncoativos, como as cininas e endotelinas.

As taquicninas têm várias ações relevantes na asma:

- 1) promovem a contração da musculatura lisa peribrônquica (12,13), sendo mais significativa a resposta contrátil gerada pela NKA ao nível das pequenas vias aéreas do que nas proximais, ao contrário do que ocorre sob ação colinérgica, que tende a ser mais intensa nas grandes vias aéreas;
- 2) determinam hipersecreção das glândulas da submucosa em vias aéreas de humanos *in vitro* (14) e são potentes estimulantes para a secreção de células caliciformes em porquinhos-da-índia (15);
- 3) potencializam a neurotransmissão colinérgica nas terminações nervosas pós-ganglionares (16);
- 4) aumentam o fluxo sangüíneo das vias aéreas, causam vasodilatação e extravasamento plasmático;
- 5) favorecem a quimiotaxia, a ativação de células inflamatórias como macrófagos e monócitos, a proliferação de linfócitos T e células endoteliais e ativam citocinas como a IL-6 (17); em baixas concentrações aumentam a quimiotaxia para eosinófilos e determinam a sua degranulação;
- 6) favorecem a proliferação celular do músculo liso (18), estimulam a angiogênese e a proliferação e quimiotaxia de fibroblastos humanos no pulmão, contribuindo para o processo de fibrose da asma crônica e contribuem para a hiper-responsividade das vias aéreas.

As taquicininas exercem seus efeitos biológicos através de receptores chamados de NK₁, NK₂ e NK₃. Nos pulmões são encontrados em maior densidade no músculo liso desde a traquéia até os bronquíolos, enquanto que a musculatura lisa vascular e células epiteliais apresentam uma concentração mais baixa (11). Estudos em animais de laboratório demonstram que a contração da musculatura lisa é mediada tanto por receptores NK₁ como NK₂ (12,13); os efeitos pró-inflamatórios, a secreção glandular mucosa, a vasodilatação e o extravasamento microvascular são determinados pela estimulação via receptor NK₁ (ativado preferencialmente pela SP), enquanto que a facilitação para ativação colinérgica depende do receptor NK₂ (ativado preferencialmente pela NKA) (19). A expressão do receptor NK₃ (ativado preferencialmente pela NKB) não é encontrada nas vias aéreas, estando limitada ao sistema nervoso central.

[Informações Médicas](#)
[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)
[Anterior << Eosinófilos](#)

[Próximo >> Células Epiteliais](#)

Bibliografia:

01. Burnstock G. The non-adrenergic non cholinergic nervous system. *Arch Int Pharmacodyn* 1986; 280(Suppl.):1.
02. Werner H. Status asthmaticus in children. A Review. *Chest* 2001; 119:1913.
03. Stretton D. Non-adrenergic, non-cholinergic neural control of the airways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18:675.
04. Richardson J, Beland J. Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* 1976; 41:764.
05. Joos GF, Germonpre PR, Pauwels RA. Neural mechanisms in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 1(suppl):60.
06. Carstairs JR, Barnes PJ. Visualization of vasoactive intestinal peptide receptors in human and guinea pig lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239:249.
07. Martinez C, Delgado M, Gomariz RP et al. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 inhibit IL-10 production in murine T lymphocytes. *J Immunol* 1996; 156:4128.
08. Udem BJ, Dick EC, Buckner CK. Inhibition by vasoactive intestinal peptide of antigen-induced histamine release from guinea-pig minced lung. *Eur J Pharmacol* 1993; 88:247.
09. Ollerenshaw S, Jarvis D, Woolcock A, et al. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989; 320:1244.
10. van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation* 1999; 6:145.
11. Martins MA. – Sistema Nervoso Autônomo Não-Adrenérgico Não-Colinérgico Pulmonar: Possível Envolvimento na Fisiopatologia da Asma. In: Paulo Tavres. *Atualizações em Fisiologia – Respiração*. Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica Ltda; 1991:100-115.
12. Naline E, Devillier P, Drapeau G et al. Characterization of neurokinin effects on receptor selectivity in human isolated bronchi. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:679.
13. Advenier C, Naline E, Toty L et al. Effects on isolated human bronchus of SR 48968, a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurokinin A (NK₂) receptors. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1177.
14. Rogers DF, Aursudkij B, Barnes PJ. Effects of tachykinins on mucus secretion on human bronchi *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 1989; 174:283.
15. Kuo H, Rhode JAL, Tokuyama K, Barnes PJ, Rogers DF. Capsaicin and sensory neuropeptide stimulation of goblet cell secretion in guinea pig trachea. *J Physiol* 1990; 431:629.
16. National Asthma Education Program. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 1991, DHMS publication (NIH) 91-3042.
17. Lotz M, Vaughn JH, Carson DM. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241:1248.

18. Barnes PJ. Neuropeptides and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S28.

19. Hall AK, Barnes PJ, Meldrum LA, MacLagan J. Facilitation by tachykinins of neurotransmission in guinea-pig pulmonary parasympathetic nerves. *Br J Pharmacol* 1989; 97:274.

[Informações Médicas](#)

[Home](#)

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Resposta Tardia da Asma](#)

[Anterior << Eosinófilos](#)

[Próximo >> Células Epiteliais](#)