



Asma Brônquica

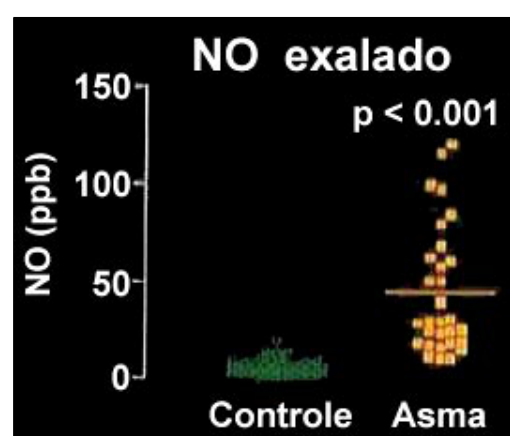
Resposta Tardia da Asma

ÓXIDO NÍTRICO, ARGININA, ARGINASE

O óxido nítrico (NO), presente no *smog* e na fumaça do cigarro, é considerado um poluente atmosférico há longa data, um destruidor da camada de ozônio e um precursor da chuva ácida. Desde a descoberta em 1987 da semelhança entre o NO e o EDRF (*Endothelium Derived Relaxing Factor*), sua importância na regulação de funções orgânicas, incluindo as do trato respiratório, tem sido salientada.

O NO é a menor molécula com atividade biológica conhecida até o momento. Sua meia-vida é de 1 – 5 segundos. É uma importante molécula mensageira, desempenhando um importante papel em muitos processos fisiológicos e patológicos. Ele regula uma variedade de funções dentro das células e tecidos, como vasodilatação, neurotransmissão e processos imunológicos. O NO participa na patogênese da asma brônquica porém seu preciso papel ainda não foi definido. O NO atua como um neurotransmissor com ação relaxante sobre o músculo liso das vias aéreas, via nervos não-adrenérgicos não-colinérgicos (NANC). Quando produzido em altas concentrações na árvore traqueobrônquica pela dioxigenase, chamada sintase indutível do óxido nítrico (*iNOS*), presente em várias células inflamatórias, determina hiperemia, edema, exsudação, secreção de muco e proliferação de linfócitos TH2, os responsáveis pela proliferação eosinofílica, contribuindo para a inflamação das vias aéreas em pacientes com asma. O NO é produzido por uma grande variedade de células como as células epiteliais, as células nervosas, as células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos, mastócitos) e as células endoteliais.

O NO encontra-se presente normalmente no ar expirado do homem e de vários animais, estando significativamente aumentado no ar expirado e no escarro induzido de asmáticos (**Figura 1**).^{1,2} Os níveis elevados de NO exalado na asma estão intimamente ligados ao pH das vias aéreas, que provavelmente é consequência da ação direta do gás no processo patogênico da asma.³⁻⁵

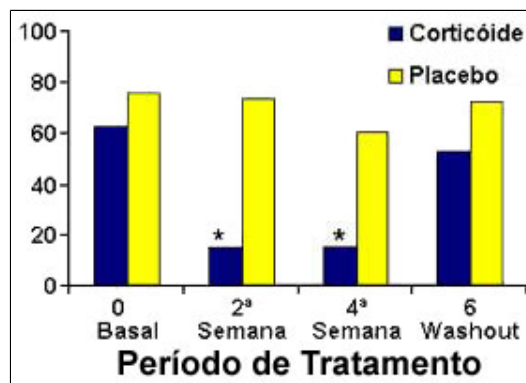


O NO foi primeiro identificado como *Endothelial-Derived Relaxing Factor* (EDRF). Em 1993, Hamid et al.⁶ efetuaram um estudo utilizando biópsias brônquicas e detectaram a enzima sintase do óxido nítrico (NOS) no epitélio de 22 de 23 asmáticos, e em apenas 2 de 20 do grupo controle.

O óxido nítrico exalado (FeNO) encontra-se aumentado na asma atópica, aumenta durante as exacerbações, diminui com a terapia anti-inflamatória⁷ e aumenta quando as doses de corticoides inalados são reduzidas (**Figura 2**).⁸ Os níveis de FeNO correlacionam-se com o número de eosinófilos no escarro induzido,^{1,2,9} com os níveis de proteína catiônica eosinofílica (ECP), com a proteína X eosinofílica (EPX) urinária, com a hiper-responsividade brônquica à adenosina-5'-monofosfato (AMP)¹⁰ e com o exercício. O NO é uma molécula gasosa onipresente que regula muitos aspectos da biologia das vias aéreas humanas, incluindo o tônus muscular liso vascular e brônquico.¹¹

Como instrumento de diagnóstico os níveis de FeNO discriminam asmáticos de não-asmáticos, com alta sensibilidade e especificidade.¹² A FeNO tem sido

preconizada como uma nova prova de função pulmonar e recomendado como forma de monitorar o grau de inflamação das vias aéreas na asma, existindo evidências de que seja o primeiro marcador a aumentar durante o agravamento da doença.



O NO é um gás livremente difusível, formado a partir do aminoácido semi-essencial L-arginina (desaminação), quando de sua transformação em L-citrulina, reação mediada pela enzima sintase do óxido nítrico (NOS).

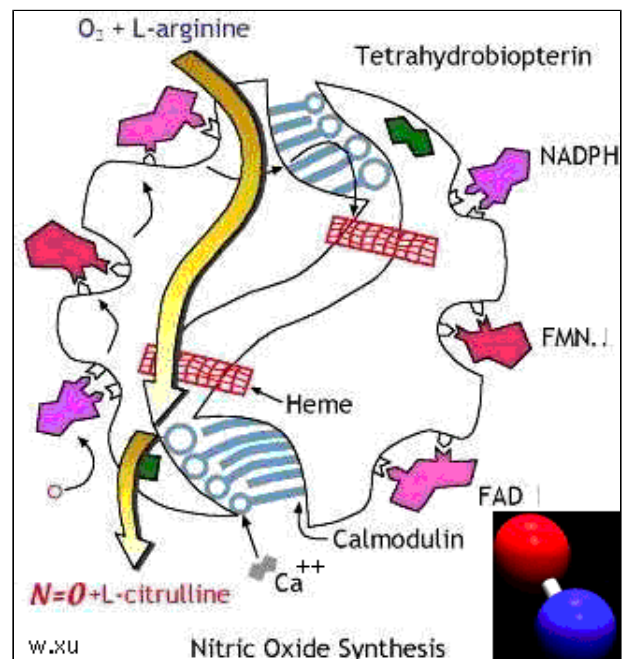
A NOS catalisa uma oxidação de cinco elétrons de um nitrogênio amidina da L-arginina. N-hidroxi-L-arginina é um intermediário que permanece firmemente ligado à enzima. Os produtos finais desta reação enzimática são em quantidades equimolares, o NO e a L-citrulina, formados através de monoxidação com *N^w*-hidroxiarginina que é um intermediário que permanece ligado firmemente à enzima. Este processo requer oxigênio como um cosubstrato e NADPH como fonte de elétrons. A NOS consiste em uma enzima muito complexa, empregando cinco cofatores redox: NADPH, FAD (flavina adenina dinucleotídeo), FMN (flavina mononucleotídeo), heme e tetraidrobiopterina (BH 4) (**Figuras 3,4**).¹³⁻¹⁵ O NO tem uma meia-vida muito curta nos tecidos (1-5 segundos), pois reage com o oxigênio e superóxido. O NO é um gás altamente lábil, não estocável, difunde-se com



facilidade do local de formação até o sítio de ação pois é solúvel tanto na água como em lipídios, difundindo-se livremente nos tecidos. Apresenta uma ação típica de segundo mensageiro para células-alvo, onde ativa o sistema guanilciclase, com o aumento da produção de guanidina monofosfato cíclico (GMPc), através do qual determina vários efeitos biológicos (neurotransmissão, vasodilatação, broncodilatação, ...).¹⁶

Pelo menos três tipos de isômeros da NOS estão identificados.¹⁷ Dentre as isoformas chamadas constitutiva (cNOS) temos a encontrada na célula neuronal (tipo I ou *n*NOS); a indutível NOS (tipo II ou *i*NOS) e a constitutiva endotelial NOS (NOS III ou *e*NOS). A *i*NOS (expressão inibida pelo corticoide) ou tipo II tem sua produção estimulada e aumentada na inflamação, por citocinas e outros mediadores de várias células, incluindo macrófagos, linfócitos, fibroblastos, células epiteliais e musculares lisas das vias aéreas. As *n*NOS, *i*NOS e *e*NOS são produtos de genes distintos, localizados em diferentes cromossomos humanos (cromossomos 12, 17 e 7 respectivamente), cada um com certas características e expressão tecidual específica. Dentre as citocinas, aumentam a expressão da NOS *in vitro*, o TNF- α , IFN- γ e a IL-1 β .¹⁸

Pelo menos três tipos de isômeros da NOS estão identificados.¹⁷ Dentre as isoformas chamadas constitutiva (cNOS) temos a encontrada na célula neuronal (tipo I ou *n*NOS); a indutível NOS (tipo II ou *i*NOS) e a constitutiva endotelial NOS (NOS III ou *e*NOS). A *i*NOS (expressão inibida pelo corticoide) ou tipo II tem sua produção estimulada e aumentada na inflamação, por citocinas e outros mediadores de várias células, incluindo macrófagos, linfócitos, fibroblastos, células epiteliais e musculares lisas das vias aéreas. As *n*NOS, *i*NOS e *e*NOS são produtos de genes distintos, localizados em diferentes cromossomos humanos (cromossomos 12, 17 e 7 respectivamente), cada um com certas características e expressão tecidual específica.



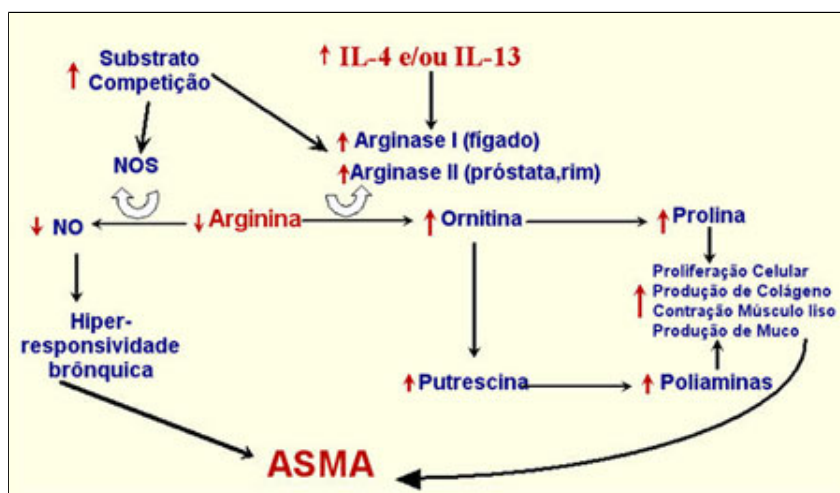
Dentre as citocinas, aumentam a expressão da NOS *in vitro*, o TNF- α , IFN- γ e a IL-1 β .¹⁸

As cNOS e iNOS podem ser obtidas através de cultura de células epiteliais respiratórias¹⁹⁻²¹ embora a expressão iNOS predomine *in vivo*. Biópsias transbrônquicas obtidas em asmáticos, utilizando coloração imuno-histoquímica demonstram aumento da atividade iNOS, quando comparadas com não-asmáticos.³

Quanto ao seu metabolismo o NO após a sua formação se decompõe em outros óxidos de nitrogênio, chamados nitrito (NO₂⁻), produto da reação do NO com oxigênio molecular (O₂) em fase aquosa e trióxido de dinitrogênio (N₂O₃). Também reage com superóxido para peroxinitrito (ONOO⁻). O peroxinitrito está em equilíbrio com o ácido peroxinitroso (ONOOH), formados a partir da reação com o radical superóxido (O₂⁻). Estes óxidos de nitrogênio também reagem com uma variedade de outras moléculas para formar numerosos produtos biologicamente ativos. A magnitude destas modificações se correlaciona com o grau de estresse oxidativo e nitrosativo.

Estudos sugerem que a asma possa ser uma condição de biodisponibilidade reduzida de NO,^{22,23} ao invés de uma superprodução como resultado de inflamação.^{24,25} Isso pode ocorrer em parte como resultado da atividade patologicamente elevada da enzima arginase,²⁶⁻²⁸ uma enzima que hidrolisa L-arginina em L-ornitina e ureia. A L-arginina funciona como substrato para a enzima arginase e para a sintase do óxido nítrico (cNOS e iNOS). Como ambas, a arginase e a NOS utilizam a arginina como substrato comum, a arginase pode desempenhar um papel na regulação da síntese de NO, modulando a disponibilidade de L-arginina. A L-arginina é um aminoácido semiessencial metabolizado por várias enzimas, incluindo a iNOS no citosol e pela arginase-2 nas mitocôndrias.²⁹

Uma recente teoria sobre a asma relaciona a L-arginina, a arginase e o NO endógeno (**Figura**

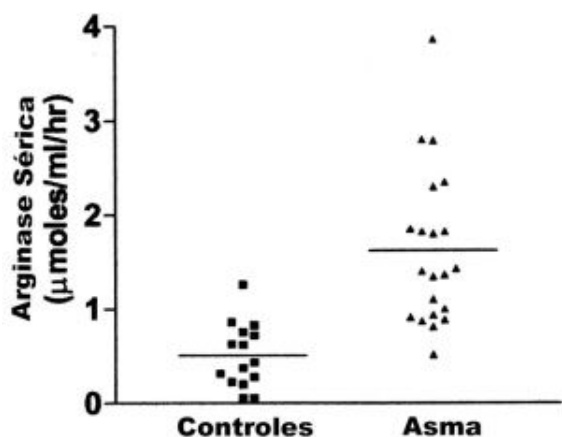


5).³⁰ A arginase 1 e a arginase 2 controlam a transformação da L-arginina em L-ornitina, que por sua vez dá origem a L-prolina e poliaminas.^{31,32} A arginase 1 é uma proteína citoplasmática que participa do ciclo da biossíntese da ureia, sendo expressa primariamente em grande quantidade no fígado. A arginase 2 é uma proteína mitocondrial expressa em vários tecidos, principalmente na próstata e nos rins.³³ A exata função da L-arginina extra-hepática agora é que começa a ser esclarecida.

Entretanto, o aumento de sua expressão é capaz de aumentar a síntese da L-prolina e/ou poliaminas, como a putrescina, espermidina e espermina, essenciais no metabolismo que

controla a produção e proliferação de colágeno, com efeitos no tecido conjuntivo e a proliferação de músculo liso vascular,³⁴ de células endoteliais³⁵ e síntese de muco.^{31,32} As arginases 1 e 2 são expressas constitutivamente nas vias aéreas, particularmente no epitélio brônquico e nos fibroblastos.^{23,36,37}

Além dos níveis mais altos de *i*NOS e L-arginina, a atividade da arginase, que cataboliza a L-arginina em L-ornitina e ureia, também aumenta na asma.^{38,39} Maior expressão ou atividade da arginase nos pulmões de modelos de asma alérgica em cobaias²⁷ e de murinos⁴⁰ e de pacientes com asma alérgica⁴⁰ têm sido relatados.

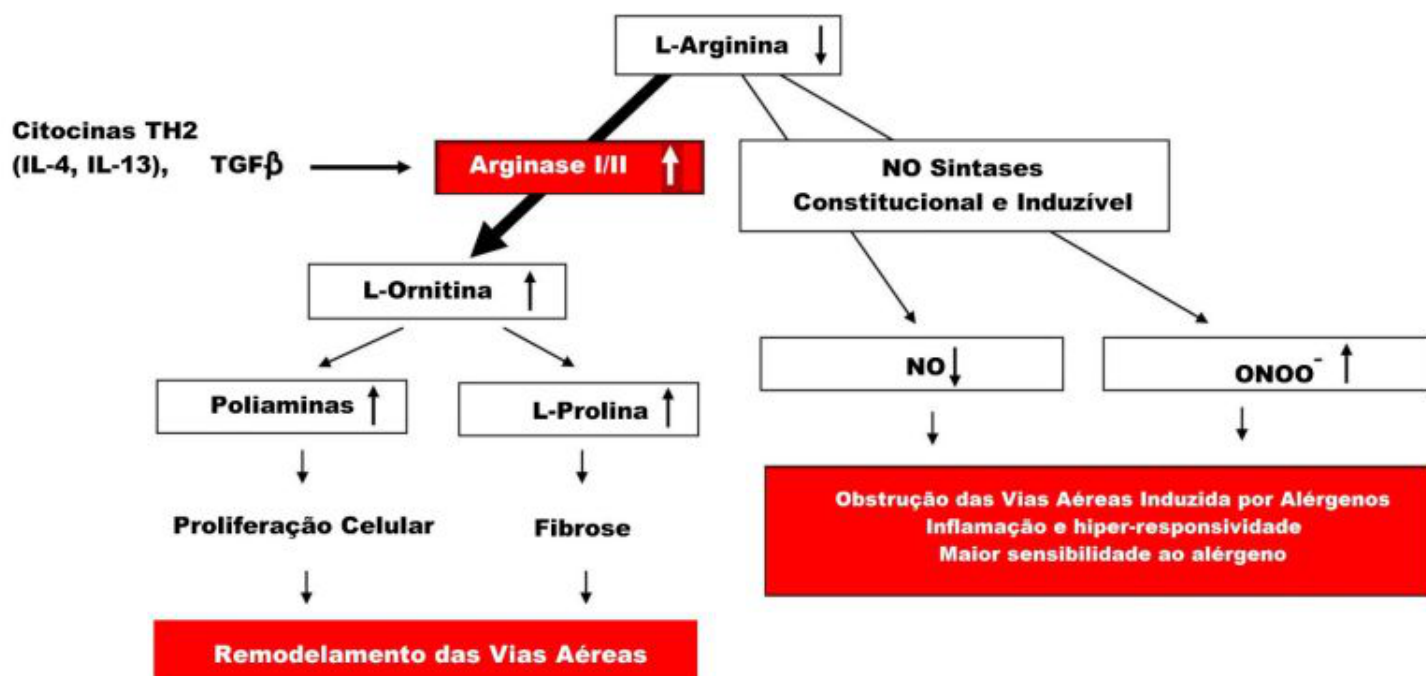


Morris et al.²⁸ avaliaram em um grupo de pacientes com asma os níveis de arginase e da L-arginina plasmáticos. Quando comparados ao grupo controle, os pacientes com asma exibiram uma redução notável nos níveis plasmáticos da L-arginina em comparação com indivíduos normais sem asma (45 ± 22 versus 94 ± 29 μ M, $p < 0,0001$), enquanto que a atividade sérica da arginase estava elevada ($1,6 \pm 0,8$ versus $0,5 \pm 0,3$ μ mol/ml/hora, asma v. controle, $p < 0,0001$) (**Figura 6**). A alta atividade da arginase em asmáticos pode contribuir para baixos níveis circulantes de L-arginina, limitando a biodisponibilidade da L-arginina e criando uma deficiência de NO o que induz a vias aéreas hiper-responsivas. A atividade sérica aumentada da arginase também foi quantitativamente

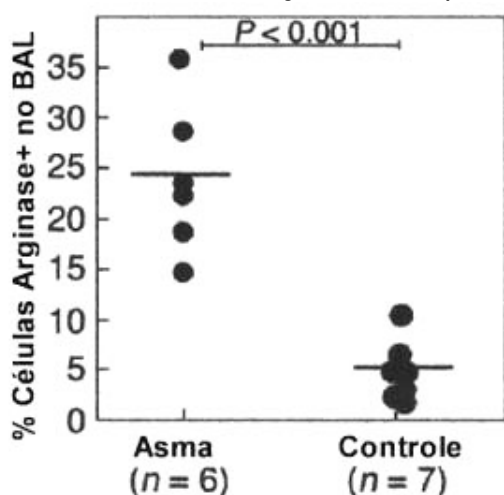
relacionada à limitação do fluxo aéreo, medida pelo VEF_1 .^{28,41}

As células epiteliais de pacientes com asma expressam reduzida concentração de L-arginina para níveis aumentados da *i*NOS e pode conduzir à geração de peroxinitritos e radicais hidroxila, contribuindo para o aumento da contratilidade do músculo liso brônquico, inflamação das vias aéreas, com consequente dano tecidual.

Na resposta asmática tardia o aumento da atividade das arginases pelas citocinas TH2 (IL-4, IL-13) e pelo TGF- β nas vias aéreas determina uma reduzida disponibilidade de L-arginina para aumento da expressão da *i*NOS. E a mesma pode começar a gerar ânion superóxido (O_2^-), causando uma deficiência de NO,⁴² ampliando o consumo de NO, pelo aumento da formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), podendo determinar dano pulmonar^{42,43} o que pode estar relacionado à obstrução das vias aéreas provocada por alérgenos, à inflamação e hiper-responsividade e à maior sensibilidade aos alérgenos. Além disso, a atividade aumentada da arginase eleva a produção de L-ornitina e seus produtos de síntese, poliaminas e L-prolina, as quais podem ter participação no remodelamento das vias aéreas, através da proliferação celular, intensificando a produção do colágeno e da fibrose, respectivamente (**Figura 7**).⁴⁴



Através da hibridização *in situ* para a arginase 1 mRNA, Zimmermann et al.⁴⁰ detectaram pela técnica antissense em pulmões de um modelo experimental de asma, altos níveis de arginase 1 em áreas de inflamação peribrônquica e perivascular. No entanto, em camundongos do grupo controle, não houve expressão detectável da enzima.



Na mesma publicação⁴⁰ os autores apresentam um estudo efetuado em humanos, quando analisaram a expressão da proteína L-arginase 1, no lavado broncoalveolar (**Figura 8**), em pacientes com asma e em um grupo controle. Obtiveram por imuno-histoquímica um número significativo de células que expressavam a arginase 1 no grupo com asma, principalmente em macrófagos e células mononucleares. A hibridização *in situ* em biópsias brônquicas destes pacientes detectou intensa concentração de células arginase 1 mRNA, tendo sido indetectável no grupo controle.

Em um modelo de asma utilizando porquinhos-da-índia, Maarsingh et al.⁴⁵ empregando um potente inibidor específico da arginase por inalação, o ácido 2(S)-amino-6-borono-hexanoico (ABH), obtiveram considerável redução da reação asmática precoce e tardia, presumivelmente atenuando a deficiência de substrato induzida por arginase para NOS nas vias aéreas após provocação com alérgeno. Além disso o ABH reduziu a hiper-responsividade brônquica e a inflamação, indicando o potencial que os inibidores das arginases podem apresentar como tratamento na asma alérgica.⁴⁵

O NO atua como broncodilatador ao agir como um neurotransmissor da parcela broncodilatadora do sistema NANC, em oposição aos estímulos colinérgicos broncoconstritores, bem como inibindo a inflamação das vias aéreas e a liberação de mediadores pelos mastócitos. A fim de investigar o papel do NO na inflamação, testes de provocação antigênica têm sido utilizados. A provocação antigênica frequentemente determina em asmáticos respostas precoce, tardia ou ambas, que são demonstradas por queda no VEF₁ e elevação tardia na FeNO.⁴⁶ Pacientes que apresentam resposta precoce ou precoce e tardia quando inalam previamente ao teste de broncoprovocação um potente inibidor de todas as NOS o N^G - nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), não apresentam mudanças nos valores basais do VEF₁, deixando, entretanto, de eliminar NO.⁴⁷ Além disso, asmáticos com asma leve que não recebem corticoides, quando se submetem à nebulização com L-NAME e aminoguanidina (um inibidor seletivo da iNOS), demonstram redução na FeNO, embora nenhuma mudança nos sintomas ou no VEF₁ seja detectada.⁴⁸ Estes estudos nos levam a concluir que o NO endógeno não atua de forma expressiva na broncodilatação do paciente asmático.

Por outro lado, o NO apresenta efeitos supressivos nos linfócitos TH1,⁴⁹ proporcionando possível proliferação de linfócitos TH2 e aumento da produção de IL-4 e IL-5 e consequente inflamação eosinofílica. O NO é capaz de interagir com o ânion superóxido produzindo radicais altamente tóxicos de peroxinitritos (ONOO^-) que podem contribuir para dano tecidual na asma. O NO bloqueia a apoptose dos eosinófilos mediada via receptor *Fas*, sugerindo ação pró-inflamatória.

O NO é um potente vasodilatador na circulação brônquica e pode determinar o extravasamento de plasma pelo aumento do fluxo sanguíneo nas vênulas pós-capilares afetadas, determinando aumento da resistência das vias aéreas pela exsudação.



O NO também é produzido como mediador local por macrófagos e neutrófilos ativados, a fim de auxiliar na destruição de microrganismos invasores. Recentemente demonstrou-se uma ação antiviral do NO em células de murídeos e *in vivo* em ratos. Sanders et al.⁵⁰ demonstraram pela primeira vez que o NO pode inibir a replicação do rinovírus e a produção de citocinas por ele induzidas.⁵¹ Na **Figura 9** são apresentados os efeitos do NO nos pulmões.

Óxido Nítrico Exalado

O NO é um radical livre gasoso, com uma meia-vida extremamente curta, de alguns segundos, rapidamente destruído pela interação como o oxigênio. Na asma o NO é o teste de respiração exalada mais utilizado na prática clínica. Trata-se de um teste útil, prático, confortável, sensível, reprodutível, não-invasivo, que apresenta forte correlação com a inflamação das vias aéreas.

As técnicas e os valores de referência para todas as idades para a medida do NO exalado foram estandardizadas pela *European Respiratory Society* (ERS) e pela *American Thoracic Society* (ATS) em 2005.⁵² Em 2011 a ATS publicou um *Guideline* oficial sobre a interpretação e aplicações clínicas do FeNo.⁵³



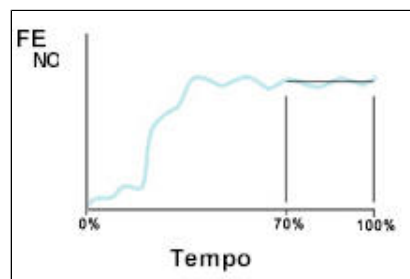
Na atualidade os dispositivos para medir a FeNO empregam tecnologia mais moderna que utiliza leitura através de sensor eletroquímico que torna as leituras equivalentes àquelas obtidas com quimioluminescência. Ao contrário da geração anterior os novos aparelhos são mais compactos, portáteis, fáceis de manusear e de manter, mais rápidos e baratos.⁵⁴ (**Figura 10**).

A técnica tradicional, utilizava a análise por quimioluminescência baseada na medida da intensidade da radiação fluorescente emitida após oxidação química do NO pelo ozônio – $\text{NO} + \text{O}_3 \rightarrow \text{NO}_2^* + \text{O}_2$ (onde * simboliza a luz emitida). O NO_2^* emite um fóton e o número total de fótons produzidos é proporcional à concentração de NO.⁵⁵

O teste pelo método de respiração única: (técnica tradicional)

- I. Na posição sentada o paciente esvazia os pulmões;
- II. Através da peça bucal o paciente inala ar isento de NO, em 2 – 3 segundos, eliminando a possibilidade de qualquer contaminação através do ar ambiente, até o nível da CPT;
- III. Sem interrupção, passa então a exalar lentamente

através da peça bucal, durante 10 segundos, mantendo o fluxo expiratório constante de $0,05 \text{ l} \cdot \text{segundo}^{-1}$ (BTPS) através de uma válvula mecânica contendo uma membrana elástica, quando ao final efetua-se a leitura. Uma pressão de 5-20 cm H_2O é gerada durante a exalação, o que fecha o palato, propiciando a exclusão nasal.



IV. O valor da FeNO é calculado pela criação de um platô por no mínimo 3 segundos. Como a exalação ocorre em 10 segundos, o platô situa-se entre 70 a 100% da exalação (entre 7 - 10 segundos) (**Figura 11**).

Em não fumantes, a fração exalada normal de NO (FeNO_{50}) é < 25 partes por bilhão (ppb) para adultos a 50 ml/seg e em crianças < 20 ppb. Valores maiores que 50 ppb (35 ppb em crianças) são altamente preditivos de inflamação TH2 eosinofílica de vias aéreas e de provável resposta positiva ao tratamento com corticoide por inalação (**Tabela 1**).

Tabela 1 - FeNO e Inflamação

Níveis de FeNO e Inflamação			
FeNO (ppb)	Normal	Elevado	Alto
Adultos	< 20-25	20/25-50	> 50
Crianças	< 15-20	15/20-35	> 35
Inflamação TH2	Improvável	Provável	Significativo
Avaliação inicial em doentes não tratados com suspeita de asma			
Guia de diagnóstico	Considerar outro diagnóstico que asma	Suporta um diagnóstico de asma	Suporta um diagnóstico de asma

As medidas da FeNO podem ser efetuadas em quase todos os adultos e crianças acima de cinco anos. Níveis menores de FeNO de 30-60%, dependendo do consumo diário, são encontrados em fumantes. Infecções respiratórias elevam a FeNO, como no caso do Rinovírus, que pode oscilar de 50-150%, quando se deve repetir o exame dentro de 14 dias.⁵⁶

Evolutivamente, reduções na FeNO (< 25 ppb em adultos; < 20 em crianças abaixo de 12 anos) podem ter um papel na identificação de pacientes em que se pode reduzir com segurança as doses de corticoide.

Valores entre > 25 em adultos são encontrados 70-80% de pacientes com asma não tratada, na asma neutrofílica, na síndrome da hiperventilação/ansiedade, na disfunção das cordas vocais, na rinossinusite, na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e na doença cardíaca e em 30-40% dos pacientes com tosse crônica. Nas crianças, medidas entre 25-40 são encontradas na DRGE, na asma neutrofílica, na síndrome da hiperventilação e nas imunodeficiências.

A medida da FeNO deve sempre ser efetuada antes da espirometria ou de qualquer atividade física e os examinados devem abster-se, por uma hora, de fumar ou ingerir alimentos ou líquidos. As infecções virais,⁵⁷ a rinite alérgica⁵⁸ e dieta rica em nitrato⁵⁹ podem influenciar os resultados, elevando-os. O tabagismo reduz os valores da FeNO. Fumantes "saudáveis" normalmente têm níveis de FeNO entre 2-10 ppb.⁶⁰ Quando os resultados são elevados, pode significar inflamação eosinofílica, merecendo investigação criteriosa, principalmente se houver história de asma em algum período da vida. A sensibilidade do teste FeNO é alta em pacientes não tratados.⁶¹

Referências

01. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne E, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343:133-135.
02. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:800-803.
03. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, Gaston B. Endogenous airway acidification: Implications for asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:694-699.
04. Ricciardolo FL, Gaston B, Hunt J. Acid stress in the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:610-619.
05. Gaston B, Kelly R, Urban P, Liu L, Henderson EM, Doctor A, Teague WG, Fitzpatrick A, Erzurum S, Hunt JF. Buffering airway acid decreases exhaled nitric oxide in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:817-822.
06. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, Bousquet J, Godard P, Holgate ST, Polak JM. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510-1513.
07. Baraldi E, Azzolin N, Zanconato S et al. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997; 131:381-385.
08. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroids affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9:196-201.
09. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Vicentini L, Mazzi P, Sperandio S, Boner AL. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13:1386-1390.
10. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:953-957.
11. Fischer A, Folkerts G, Geppetti P, Groneberg DA. Mediators of asthma: nitric oxide. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:73-81.
12. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1810-1813.
13. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991; 351:714-718.
14. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6:3051-3064.
15. Bredt DS, Snyder SH. Nitric Oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 1994; 63:175-195.
16. Chatkin JM, Djupesland P, Qian W, Haight J, Zamel J. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. *J Pneumol* 2000 ; 26:36-43.
17. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: roles, tolls and controls. *Cell* 1994; 78:915-918.
18. Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994; 266:E829-39.
19. Asano K, Chee CBE, Gaston B, Lilly CM, Gerard C, Drazen JM, Stamler JS. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10089-93.

20. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, Stuehr DJ, Thunnissen FBJM, Erzurum SC. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7809-13.
21. Shaul PW, North AJ, Wu LC, Wells LB, Brannon TS, Lau KS, Michel T, Margraf LR, Star RA. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. *J Clin Invest* 1994; 94:2231-6.
22. de Boer J, Duyvendak M, Schuurman FE, Pouw FM, Zaagsma J, Meurs H. Role of L-arginine in the deficiency of nitric oxide and airway hyperreactivity after the allergen-induced early asthmatic reaction in guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1999; 128:1114-1120.
23. Meurs H, Maarsingh H, Zaagsma J. Arginase and asthma: novel insights into nitric oxide homeostasis and airway hyperresponsiveness. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:450-455.
24. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med* 2000 ;6:21-25.
25. Payne D. Nitric oxide in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003 ;3: 133-137.
26. Meurs H, Hamer MA, Pethe S, Goff SV, Boucher J-L, Zaagsma J. Modulation of cholinergic airway reactivity and nitric oxide production by endogenous arginase activity. *Br J Pharmacol* 2000 ;130: 1793-1798.
27. Meurs H, McKay S, Maarsingh H, Hamer M, Macic L, Molendijk N, Zaagsma J. Increased arginase activity underlies allergen-induced deficiency of cNOS-derived nitric oxide and airway hyperresponsiveness. *Br J Pharmacol* 2002 ;136:391-398.
28. Morris CR, Poljakovic M, Lavrisha L, Machado L, Kuypers FA, Morris SM Jr. Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:148-153.
29. Morris SM. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 2):1602S-1609S.
30. Vercelli D. Arginase: marker, effector, or candidate gene for asthma? *J Clin Invest* 2003; 111:1815-1817.
31. Nilsson BO, Hellstrand P. Effects of polyamines on intracellular calcium and mechanical activity in smooth muscle of guinea-pig taenia coli. *Acta Physiol Scand* 1993; 148:37-43.
32. Sward K, Pato MD, Nilsson BO, Nordstrom I, Hellestrand P. Polyamines inhibit myosin phosphatase and increase LC20 phosphorylation and force in smooth muscle. *Am J Physiol* 1995; 269:C563-71.
33. Iyer R, Jenkinson CP, Vockley JG, Kern RM, Grody WW, Cederbaum S. The human arginases and arginase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:86-100.
34. Wei LH, Wu G, Morris SM Jr, Ignarro LJ. Elevated arginase I expression in rat aortic smooth muscle cells increases cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001; 98:9260-4.
35. Li H, Meininger CJ, Kelly KA, Hawker JR Jr, Morris SM Jr, Wu G. Activities of arginase I and II are limiting for endothelial cell proliferation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282:R64-9.
36. Ricciardolo FL, Zaagsma J, Meurs H. The therapeutic potential of drugs targeting the arginase pathway in asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1221-1231.
37. Que LG, Kantrow SP, Jenkinson CP, Piantadosi CA, Huang YC. Induction of arginase isoforms in the lung during hyperoxia. *Am J Physiol* 1998;275:L96-L102.
38. Bratt JM, Zeki AA, Last JA, Kenyon NJ. Competitive metabolism of L-arginine arginase as a therapeutic target in asthma. *J Biomed Res* . 2011;25(5):299-308.
39. Lara A, Khatri SB, Wang Z, Comhair SA, Xu W, Dweik RA, Bodine M, Levison BS, Hammel J, Bleecker E, Busse W, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Curran-Everett D, Gaston B, Israel E, Jarjour N, Moore W, Peters SP, Teague WG, Wenzel S, Hazen SL, Erzurum SC; National Heart,

Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Alterations of the arginine metabolome in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* . 2008;178(7):673–681.

40.Zimmermann N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, Pope SM, Muntel EE, Pegg AA, Foster OS, Hamid Q, Rothenberg ME. Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest* 2003; 111:1863-74.

41. Asosingh K, Lauruschkat CD, Alemagno M, Frimel M, Wanner N, Weiss K, Kessler S, Meyers DA, Bennett C, Xu W, Erzurum S. Arginine metabolic control of airway inflammation. *JCI Insight* 2020;5:e127801.

42.Xia Y, Dawson V, Dawson T, Snyder S, Zweier J. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ;93:6770–6774.

43.Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998; 12:929–937.

44.Meurs H, Zaagsma J, Maarsingh H, van Duin M. Recent patents in allergy/immunology: Use of arginase inhibitors in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Allergy* 2019;74:1206–1208.

45.Maarsingh H, Zaagsma J, Meurs H. Arginase: a key enzyme in the pathophysiology of allergic asthma opening novel therapeutic perspectives. *Br J Pharmacol*2009; 158:652-664.

46.Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ, Barnes PJ. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1894-1899.

47. Taylor DA, McGrath JL, O'Connor BJ, Barnes PJ. Allergen-induced early and late asthmatic responses are not affected by inhibition of endogenous nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:99-106.

48. Yates DH, Kharitonov SA, Thomas PS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatics patients by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Am J Crit Care Med* 1996; 154:247-250.

49.Taylor-Robinson AW, Liew FY, Severin A. Regulation of the immune response by nitric oxide differentially produced by T helper type 1 and T helper type 2 cells. *Eur J Immunol* 1994; 24:980-984.

50.Sanders SP, Proud D. Viral Modulation of airway inflammation. In Platts-Mills T ed, *Asthma: Causes and Mechanisms of an Epidemic Inflammatory Disease*. Boca Raton:Lewis Publishers, 1999.

51.Sanders SP, Siekierski ES, Porter JD, Richards SM, Proud D. Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced cytokine production and viral replication in a human respiratory epithelial cell line. *J Virol* 1998; 72:934-42.

52.ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-930.

53. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–615.

54.Boot JD, de Ridder L, de Kam ML, Calderon C, Mascelli MA, Diamant Z. Comparison of exhaled nitric oxide measurements between NIOX MINO electrochemical and Ecomedics chemiluminescence analyzer. *Respir Med* 2008; 102:1667-71.

55.Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993; 7:349-360.

56. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, Magnussen H, Pavord I, Piacentini G, Price D, Roche N,

Sastre J, Thomas M, Usmani O. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med* 2014;108;830-841.

57.Murphy AW, Platts-Mills TA, Lobo M, Hayden F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. *Chest* 1998; 114:452-456.

58.Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas HT, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999; 13:301-306.

59. Olin AC, Aldenbratt A, Ekman A, Ljungkvist G, Jungersten L, Alving K, Torén K. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Resp Med* 2001; 95:153-158.

60.Verleden GM, Dupont LJ, Verpeut AC, Demedts MG. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naïve asthmatics. *Chest* 1999; 116:59-64.

61.Frew AJ, Langley SJ, Perrin V, Hertog MG. Effects of 4-week treatment with low-dose budesonide (100 micrograms BID) from a novel inhaler Airmax and from a conventional inhaler on bronchial hyper-responsiveness, lung function and symptoms in patients with mild asthma. *Respir Med* 2002; 96:542-547.

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

Informações Médicas
Home

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Célula Muscular Lisa](#)