

Disautonomia Geral na Asma? Relação com Hiperreactividade Brônquica, Inflamação e Atopia

L. MIGUEL CAPÃO FILIPE⁽¹⁾, J. RODRIGUES⁽²⁾, J. LUÍS DELGADO⁽³⁾, J. CAPÃO FILIPE⁽⁴⁾, L. CUNHA⁽⁵⁾, H. BARROS⁽⁶⁾,
J. CASTRO CORREIA⁽⁷⁾, MARIANELA VAZ⁽⁸⁾

RESUMO

A asma brônquica é uma doença de etiologia multifactorial, para a qual contribuem alterações do funcionamento de sistema nervoso autónomo (SNA). Neste trabalho, os autores avaliam a hipótese dessas alterações serem generalizadas e a sua possível relação com outros factores etiopatogénicos da asma - a inflamação brônquica e a atopia. Estudaram-se 18 doentes com asma alérgica moderada, avaliando o reflexo pupilar à luz (RPL) por pupilometria de infra-vermelhos (Pupilsan[®]), os níveis séricos de proteína cationica do eosinófilo (ECP) e da IgE específica para alérgenos comuns (Phadiatop[®]-CAP System, Kabi Pharmacia) e a hiperreactividade brônquica inespecífica (provas de metacolina e de água destilada). Os resultados da pupilometria compararam-se aos de 51 controlos saudáveis. No RPL o tempo para a velocidade de constrição máxima (TMMCV), inversamente correlacionado com o sistema parassimpático, foi significativamente menor nos asmáticos do que nos controlos ($0,36 \pm 0,01$ seg vs $0,40 \pm 0,01$ seg; $p=0,002$). Encontrou-se uma correlação directa entre os resultados do Phadiatop[®] e a actividade parassimpática (TMMCV: $r = -0,56$; $p = 0,03$). Os doentes com níveis de ECP dentro dos valores de referência apresentaram maior actividade parassimpática, quando compara-

dos com os asmáticos com níveis de ECP elevados, existindo globalmente uma correlação inversa entre a ECP e a actividade parassimpática (valor percentual da RA relativamente ao diâmetro inicial (%RRA: $r = -0,63$; $p = 0,014$). Estes resultados são consistentes com a hipótese de disfunção do controlo central do SNA na asma, ocorrendo uma hiperreactividade geral parassimpática, que se traduz no reflexo pupilar à luz. Na asma alérgica moderada a maior actividade do parassimpático é concomitante com a maior extensão de sensibilização alérgica. Por outro lado, os doentes com menor expressão inflamatória, avaliada pelos níveis séricos de ECP, parecem ter maior disautonomia.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, atopia, ECP, eosinófilos, sistema nervoso autónomo, Phadiatop[®], pupilometria, reflexo pupilar à luz.

SUMMARY

DYSAUTONOMIA IN ASTHMA? - - RELATIONSHIP WITH BRONCHIAL HYPERREACTIVITY, INFLAMMATION AND ATOPY

Autonomic nervous system (ANS) abnormalities in asthma may be generalized. We evaluated this hypothesis, and a possible relationship with inflammation, bronchial hyperreactivity and atopy. The pupillary light reflex (PLR) with infrared pupillometer (Pupilsan[®]), serum ECP levels, specific IgE Phadiatop[®] (CAP System Kabi Pharmacia), Methacholine and distilled water challenge were performed in 18 moderate allergic asthmatics. We used 51 healthy controls for the LPR. The time of maximum constriction velocity, inversely correlated with the parasympathetic system (PS), was significantly lower in asthmatics than in controls (0.36 ± 0.01 sec vs 0.40 ± 0.01 sec; $p = 0.002$). We found a direct correlation between Phadiatop[®] levels and PS activity (TMMCV: $r = -0.56$; $p = 0.03$). In asthmatics, the ECP levels were negatively correlated with the PS activity (reflex amplitude as % of initial diameter (%RRA): $r = -0.63$;

(1) Assistente Eventual de Medicina Interna do Hospital de Aveiro, estagiário na Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(2) Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(3) Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto, Assistente Hospitalar, Serviço de Imunologia e Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(4) Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Hospital de São João, Porto.

(5) Assistente Eventual de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(6) Professor Associado da Faculdade de Medicina do Porto, Serviço de Higiene e Epidemiologia.

(7) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto, Director do Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João, Porto.

(8) Directora da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto

p= 0.014). Patients with serum ECP within reference levels had significantly higher PS activity than those with high ECP. These results are consistent with the hypothesis of a dysfunction of the central drive of ANS in asthmatics, with a general hyperreactivity of the PS, as evaluated by the LPR. Moderate allergic asthmatics with a higher PS activity seem to have higher allergic sensitization. Patients with lower serum ECP, and possibly airway inflammation, have a higher severe dysautonomia.

KEY-WORDS: *Asthma, atopy, autonomic nervous system, ECP, eosinophils, Phadiatop®, pupillary light reflex, pupillometry.*

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença de etiologia multifactorial, em que participam mecanismos imunológicos e não imunológicos, que na maior parte dos casos, actuam em conjunto.¹ O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) regula muitas das funções das vias aéreas² influenciando, designadamente, o tónus do músculo liso, a secreção do muco, o transporte de fluidos através do epitélio, o fluxo sanguíneo da circulação brônquica e a permeabilidade microvascular.

Na asma brônquica, os mecanismos neuronais podem não só contribuir para a fisiopatologia da doença, mas também interferir na modulação da resposta inflamatória, influenciando a migração e libertação de mediadores de diversas células inflamatórias.^{3,4} Das várias facetas da desregulação autonómica descritas na asma, tem sido proposta a ocorrência de uma alteração do equilíbrio normal entre os mecanismos excitatórios (colinérgico, α -adrenérgico e não adrenérgico não colinérgico- NANC) e os mecanismos inibitórios (β -adrenérgico e NANC broncodilatador), com um maior balanço no sentido dos primeiros, defeito no sistema inibitório ou em ambos, predispondo assim ao broncospasmo.

Os nervos colinérgicos são a via broncoconstritora predominante nas vias aéreas,² actuando por diferentes mecanismos.⁵ Nestes, incluem-se o aumento do tónus central vagal colinérgico e a activação de reflexos colinérgicos a partir de nervos sensoriais aferentes de localização brônquica, ou fora das vias aéreas - nariz, laringe e esófago. Identificaram-se três subtipos de receptores muscarínicos nos nervos colinérgicos das vias aéreas.⁴ Os receptores M3 estão presentes no músculo liso e glândulas submucosas, sendo responsáveis pela contracção muscular e secreção de muco. Os auto-receptores M2, pré-juncionais, são inibidores por *feedback* da libertação de acetilcolina, limitando a broncoconstricção vagal. Os receptores M1, ganglionares, são excitatórios, isto é, facilitam os reflexos colinérgicos, parecendo ser importantes na regulação crónica da transmissão nodular parassimpática. Na doença asmática poderá ocorrer um defeito nos autoreceptores M2, com

perda do controlo normal por *feedback* da secreção de acetilcolina. Por outro lado, pensa-se que os receptores M1, pelo seu papel facilitador e pelo aumento do tónus vagal que ocorre durante a noite, possam relacionar-se com a asma nocturna.⁴

Os mecanismos adrenérgicos compreendem a inervação simpática, as catecolaminas circulantes e os adreno-receptores α e β . Os nervos adrenérgicos não controlam directamente os músculos brônquicos, mas podem influenciar a neurotransmissão colinérgica via receptores pré-juncionais α e β .² Na ausência de inervação adrenérgica directa, o controlo adrenérgico promovido pela adrenalina circulante é um importante mecanismo de defesa da broncoconstricção. Os receptores α têm sido particularmente relacionados com a regulação do fluxo circulatório brônquico, o qual indirectamente poderá influenciar a hiperreactividade brônquica.⁴ A nível pulmonar, os receptores β_2 estão localizados em diferentes tipos celulares e têm múltiplas funções, destacando-se porém a sua maior expressão na musculatura lisa brônquica, com acção mio-relaxante significativa.

Por outro lado, demonstrou-se a existência nas vias aéreas de inervação que na sua natureza não é adrenérgica, nem colinérgica: NANC.⁶ Actualmente existem evidências de que os seus efeitos são mediados pela libertação de co-transmissores de nervos autonómicos clássicos.⁴ O sistema NANC broncodilatador tem como principal neurotransmissor o polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP). O VIP parece actuar como um mecanismo de frenagem dos nervos colinérgicos brônquicos, seja como antagonista funcional, seja como inibidor da libertação da acetilcolina, influenciando também o fluxo circulatório brônquico e a secreção de muco.⁶ Outras vias NANC são broncoconstritoras, constituindo o sistema NANC excitatório. Estas libertam taquicininas, como a substância P (SP) e neurocinina A (NKA) das fibras tipo C das terminações dos nervos sensoriais, e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). A NKA é um potente broncoconstritor, a SP influencia a permeabilidade microvascular e a secreção de muco e o CGRP contribuirá também para a hiperemia brônquica.⁶

O conceito de *inflamação neurogénica*, relacionado com o contributo de mecanismos neuronais para a reacção inflamatória, que está bem estabelecido para a pele e intestino, pode também ser aplicado ao compartimento das vias aéreas.² Deste modo, a libertação de neuropeptídeos, sobretudo os do grupo das taquicininas (SP e NKA) pelos nervos sensoriais, com acção pró-inflamatória, interferindo na vasodilatação, na permeabilidade vascular e na activação de células inflamatórias, contribuirão para os mecanismos da inflamação crónica das vias aéreas. Por sua vez, as células da inflamação produzirão factores tróficos, do tipo do factor de crescimento dos nervos (NGF) com acção proliferativa dos nervos sensoriais e citocinas que estimularão a síntese de taquicininas pelos nervos sensoriais.⁴ Outros media-

dores da inflamação como o tromboxano e a prostaglandina D2 poderão facilitar a libertação de acetilcolina dos nervos terminais pós-ganglionares através dum possível efeito nos receptores pré-juncionais. Assim, nas alterações inflamatórias classicamente descritas na asma,³ com intervenção preponderante de mecanismos imunológicos e celulares a vários níveis, deve adicionar-se actualmente um componente de *inflamação neurogénica*.

Diferentes estudos⁷⁻¹² têm sugerido que nos asmáticos, as alterações autonómicas, de que resultará o desequilíbrio do controlo normal do SNA, poderão ser generalizadas. Poderá assim ocorrer uma *disautonomia* geral, não limitada às vias aéreas, com manifestações de hiperreactividade geral parassimpática ou de alterações adrenérgicas α ou β . Vários testes clássicos têm sido utilizados para estudar as alterações autonómicas gerais nos doentes asmáticos. Por exemplo, já em 1980, *Smith e cols*⁷ publicaram os resultados de um trabalho em que estudavam numa forma não dinâmica a reacção pupilar à instilação local de cloreto de carbamilcolina, tendo verificado que nos indivíduos asmáticos, alérgicos ou não, havia uma hiperreactividade colinérgica global, além de hiporreactividade dos receptores β adrenérgicos. *Kallenbach e cols*⁸ encontraram uma maior magnitude da arritmia sinusal respiratória registada por ECG, indicador de aumento do controlo neuronal parassimpático para o nó sino-auricular, nos doentes asmáticos. *Shah e cols*,⁹ usando diversos testes de avaliação da função autonómica, tais como a manobra de Valsalva, arritmia sinusal respiratória e massagem do seio carotídeo, verificaram que em 50 doentes asmáticos, na sua maioria não atópicos, havia uma resposta parassimpática significativamente aumentada, e que era independente da atopia. O estudo realizado por *Korematsu S*,¹² usando o método de análise espectral da frequência cardíaca, foi também consistente com a existência de alterações da regulação parassimpática na asma brônquica.

Recentemente foram introduzidas novas técnicas de avaliação *in vivo* do SNA. Referimo-nos ao pupilómetro de infravermelhos, tipo Pupilscan® System.¹³ A capacidade do pupilómetro, ligado a técnicas computadorizadas de processamento de imagem, de registar e analisar dinamicamente o reflexo pupilar à luz (RPL), dependente do sistema nervoso parassimpático (SNPS) e simpático (SNS), parece ser um método ideal para o estudo da disautonomia na asma, dado ser simples, seguro e não invasivo.¹⁴

O objectivo deste estudo foi o de avaliar, através do RPL registado pelo pupilómetro de infra-vermelhos, a função autonómica *in vivo* em doentes asmáticos, para investigar a hipótese de ocorrência de uma *disautonomia geral* na asma. Tentámos também estabelecer a relação dos parâmetros do SNA avaliados, com outros factores etiopatogénicos da asma brônquica, como a hiperreactividade brônquica inespecífica (estudada pelas provas de metacolina e água destilada), a inflamação brônquica (avaliada pelos níveis séricos de proteína

catiónica do eosinófilo: ECP) e a intensidade de sensibilização a alérgenos inalantes comuns (avaliada pelo Phadiatop®).

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram estudados 18 doentes com asma moderada, definida de acordo com o *International Consensus Report*,¹⁵ com uma média de idades de 28 ± 7 anos, sendo 10 do sexo masculino e 8 do sexo feminino e com um tempo de evolução da doença de pelo menos 2 anos (**Quadro I**). Todos os doentes eram atópicos, com sensibilização a alérgenos ambientais comuns (testes cutâneos «prick» positivos para ácaros do pó da casa). Utilizamos como controlos para o RPL, 51 indivíduos saudáveis, não fumadores, recrutados entre profissionais de saúde e suas famílias, bem como entre estudantes da Faculdade de Medicina, com uma média de idades de 22 ± 4 anos, sendo 22 do sexo masculino e 29 do sexo feminino.

Quadro I - Distribuição de acordo com a idade, sexo, duração de doença, PC_{20M}, PD_{20AD}, IgE total, Phadiatop®, na amostra de asmáticos (n = 18).

	n (%)	Média \pm DP
Idade (anos)		28 \pm 7
Sexo		
Masculino	10 (56)	
Feminino	8 (44)	
Duração doença (anos)		12 \pm 7
2 a 10	5 (28)	
11 a 20	7 (39)	
21 a 30	6 (33)	
PC_{20M} (mg/ml)		1,32 \pm 1,95
≥ 4	2 (11)	
< 4	16 (89)	
PD_{20AD} (ml)*		38,6 \pm 34,0
(+)	8 (47)	
(-)	9 (53)	
IgE total (kU/L)**		818 \pm 1069
< 380	7 (44)	
> 380	9 (56)	
Phadiatop® (kU/L)**		31,14 \pm 19,95
ECP (μg/L)**		10,52 \pm 4,68
$\leq 11,3$	9 (56)	
> 11,3	7 (44)	

(*) n = 17.

(**) n = 16.

Constituíram critérios de exclusão, doenças conhecidas com envolvimento ocular ou uso de tópicos oculares, doenças do sistema nervoso central ou periférico, ou utilização no período de estudo de algum fármaco actuante sobre o SNA. Todos os asmáticos mantiveram estabilidade clínica e funcional durante o tempo de estudo e não tiveram dificuldades na interrupção das drogas broncodilatadoras.

A hiperreactividade brônquica inespecífica foi estudada pela prova de Metacolina (M) e Água Destilada (AD). A primeira foi realizada segundo o método de *Cockcroft*,^{1,16} consistindo em inalações sequenciais de M, em concentrações crescentes, em progressão geométrica de 0,03 a 8 mg/ml. A prova foi suspensa quando se obteve uma queda de $VEMS \geq 20\%$ do valor basal, determinando-se a concentração de M para essa queda ($PC_{20}M$) a partir de uma curva dose-resposta. A prova de AD consistiu na inalação de doses cumulativas de água bidestilada e esterilizada, em nebulização ultrassônica, segundo o protocolo de *Allegra e Bianco*, modificada por *M. Vaz*.^{1,16} A prova foi suspensa quando se obteve uma queda do $VEMS \geq 20\%$ e o volume de AD necessário para provocar essa queda ($PD_{20}AD$) foi calculado a partir de uma curva dose-resposta. Os resultados destas provas estão referenciados no **Quadro I**.

Colheram-se amostras de soro, e dosearam-se por um método fluoro-enzimo-imunológico - CAP System® (Kabi Pharmacia) - a Proteína Catiônica do Eosinófilo (ECP) a IgE total e o Phadiatop®; neste, a intensidade da sensibilização a aeroalergénios foi avaliada utilizando uma variante quantitativa do método originalmente descrito.¹⁷ Os resultados destes doseamentos estão também referenciados no **Quadro I**.

PUPILSCAN®

Foi utilizado neste estudo o sistema de pupilómetro electrónico portátil Pupilsan® com unidade óptica tipo 6 CS, versão de software 2.09 (produzido por: Fairville Medical Optics, Inglaterra), que permitiu registar os diâmetros pupilares e a resposta dinâmica ao estímulo luminoso por *scanning* infravermelho. Os componentes do sistema compreendem uma unidade óptica, um computador IBM PC compatível, um programa operativo em diskete 3^{1/2} e uma impressora (**Figura 1**).

O exame foi realizado entre as 15 e as 16 horas de modo a excluir possíveis variações circadianas, após um período de repouso de 15 minutos em sala com ambiente confortável. A pupilometria foi efectuada com o doente na posição de sentado. Todas as medições foram realizadas por um só operador, que desconhecia a que grupo (asmáticos ou controlos) os examinados pertenciam. A partir de um mínimo de 5 medições, foi calculada a sua média em cada instante, considerando apenas os registos bons de acordo com critérios de filtragem.

A unidade óptica é colocada em frente do olho esquerdo e na perpendicular do nariz do paciente, a cerca de 40 cm do operador (**Figura 2**). O olho contra-lateral é ocluído com a mão do operador. Quando o botão é descomprimido, um pulso de luz estimula a íris.

As mudanças no diâmetro pupilar são medidas e registadas todos os 10 miliseg a partir dos infra-vermelhos reflectidos pelo efeito do “buraco negro” da pupila. O computador analisa a imagem, extraindo no fim o



Figura 1 - Gabinete de Pupilometria: compreende uma unidade óptica Pupilsan®, computador e impressora



Figura 2 - Modo de funcionamento do Pupilsan®: estimulação da pupila com um pulso programado de luz

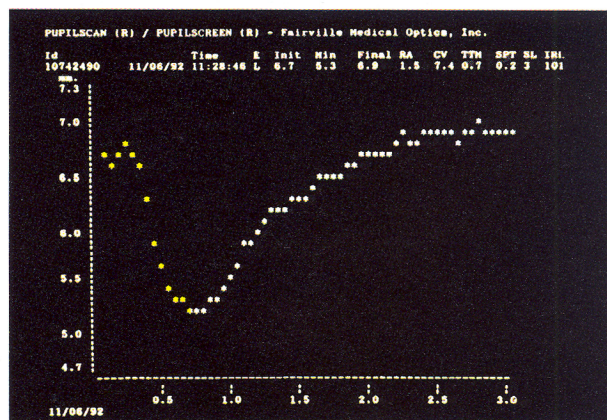


Figura 3 - No fim de cada medição aparece no écran uma curva dos diâmetros pupilares em função do tempo, representativo da totalidade do reflexo pupilar à luz. O tamanho e respostas da pupila humana à estimulação luminosa dependem de acções antagonistas do esfíncter e do músculo dilatador da íris, controlados respectivamente pelo SNPS e SNS.⁽¹⁸⁾ A determinação da resposta constritora pupilar à luz (miose), desde o seu diâmetro inicial até ao seu pico, são uma medida do sistema parassimpático e correspondem à fase descendente da curva (em amarelo). A redilatação subsequente (fase ascendente da curva) é resultado parcialmente da inibição da actividade reflexa parassimpática e posteriormente, na fase mais lenta, da redilatação activa do músculo dilatador pelo SNS.⁽¹⁹⁾

gráfico dos diâmetros pupilares em função do tempo (total de 60 pontos verticais medidos) que aparece no écran, registando também os diferentes parâmetros da fase de miose e da redilatação, representativos da totalidade do reflexo pupilar à luz. Um exemplo deste registo e a sua

interpretação de acordo com a actividade parassimpática e simpática do SNA,^{18,19} apresentam-se na **Figura 3**, e os treze parâmetros possíveis de calcular, com as respectivas abreviaturas, são referidos no **Quadro II**.

Quadro II - Comparação dos resultados do teste de função autonómica (RPL pelo Pupilsca®) entre controlos e asmáticos.*

Parâmetros do RPL (ABREV)**	Controlos (n = 51)	Asmáticos (n = 18)	p
Fase de constrição			
Diâmetro inicial (INIT DIA)	6,04±0,13	5,84±0,23	0,486
Diâmetro mínimo (MIN DIA)	4,26±0,12	4,02±0,21	0,339
Diâmetro final (FINAL DIA)	5,90±0,12	5,64±0,22	0,344
Tempo para o MIN DIA (TTM)	0,76±0,01	0,75±0,02	0,733
Amplitude do reflexo (RA)	1,78±0,05	1,80±0,08	0,834
Velocidade de constrição (CV)	7,04±1,15	7,12±0,26	0,807
RA em % do INIT DIA (%RRA)	29,65±0,73	31,33±1,30	0,284
Máxima CV (MAX CV)	6,39±0,15	6,35±0,26	0,898
Tempo para MAX CV (TM MCV)	0,40±0,01	0,36±0,01	0,002
Fase de redilatação			
Velocidade redilatação máxima (MAX RV)	2,76±0,08	2,79±0,14	0,862
Tempo para MAX RV (TM MRV)	1,12±0,03	1,08±0,06	0,573
Reflexo residual relativo (% RRR)	8,60±1,05	10,40±1,87	0,431
Tempo pupila redilatar 75% RA (TM 75%)	1,85±0,05	1,94±0,08	0,390

(*) Comparação ajustada para idade e sexo por análise de variância multifactorial; apresentam-se os valores em média ± erro padrão.

(**) Abreviaturas dos parâmetros do Pupilsca® representativos da totalidade do RPL: os parâmetros da fase de constrição avaliam a actividade parassimpática e os da fase de redilatação parcialmente o sistema simpático. Os valores de diâmetros são em mm, de tempos em seg e as velocidades em mm/seg

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dois grupos em estudo e em que se compararam os parâmetros do RPL, foram ajustados para a idade e sexo, usando a análise de variância multifactorial. A associação entre os parâmetros do RPL e as outras variáveis estudadas nos doentes asmáticos, foi avaliada através da correlação de *Spearman* e consideraram-se significativos os valores associados a um $p < 0,05$. As variáveis contínuas foram comparadas pela prova de *Mann-Whitney*. Os resultados apresentam-se em média ± desvio padrão (DP), excepto quando assinalado.

RESULTADOS

Ao compararmos os parâmetros do RPL entre os dois grupos, controlos e doentes asmáticos, (**Quadro II**), encontramos no tempo para a máxima velocidade de constrição (TM MCV), parâmetro da fase de constrição, uma diferença estatisticamente significativa entre eles,

sendo menor no grupo dos doentes asmáticos ($0,36 \pm 0,01$ seg vs $0,40 \pm 0,01$ seg; $p = 0,002$), o que sugere nos doentes asmáticos maior actividade parassimpática. Para os parâmetros da fase de redilatação (indicativo da actividade simpática), não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

No grupo de asmáticos, verificamos não existir correlação estatisticamente significativa entre qualquer dos parâmetros do RPL (constrição e redilatação) e a duração da doença, o $PC_{20}M$ e o $PD_{20}AD$ dos asmáticos.

No entanto, encontrou-se uma correlação inversa, estatisticamente significativa, entre a quantificação do Phadiatop® e o TM MCV da fase de constrição ($r = -0,56$; $p = 0,03$), traduzindo maior actividade parassimpática nos doentes com maior sensibilização alérgica. Por sua vez, o Phadiatop® correlacionou-se directamente com a IgE Total ($r = 0,54$; $p = 0,037$), mas não com os níveis séricos de ECP.

Os asmáticos com níveis séricos de ECP dentro dos valores de referência ($ECP \leq 11,3 \mu g/L$) tinham valores significativamente mais altos de RA e MAX CV (**Quadro III**), parâmetros da fase de constrição sugestivos de maior

Quadro III - Comparação do teste autonómico (RPL pelo Pupilsca®), do Phadiatop® e do $PC_{20}M$ de acordo com a inflamação brônquica (níveis séricos de ECP)*

	ECP ≤ 11,3mg/L (n= 9)	ECP > 11,3mg/L (n= 7)	p
Parâmetros RPL			
RA	2,02±0,41	1,59±0,24	0,049
MAX CV	6,97±1,04	5,70±0,45	0,017
% RRR	15,67±6,96	7,71±6,08	0,026
Phadiatop®	36,08±20,10	24,78±19,30	0,266
$PC_{20}M$	1,88±2,58	0,94±0,88	0,832

(*) Os valores apresentam-se em média ± desvio padrão; diâmetros em mm, velocidades em mm/seg, Phadiatop® em kU/L e $PC_{20}M$ em mg/ml. A comparação entre grupos ECP, foi realizada através da prova de *Mann-Whitney*

actividade parassimpática, assim como de % RRR, da fase de redilatação do RPL, indicador de menor actividade simpática, do que o subgrupo com níveis de ECP elevados ($ECP > 11,3 \mu g/L$). No mesmo sentido, quando analisamos este indicador de inflamação brônquica, verificamos que nos asmáticos os níveis séricos de ECP se correlacionaram inversamente com a fase de constrição (RA: $r = -0,58$; $p = 0,025$; % RRA : $r = -0,63$; $p = 0,014$; MAX CV: $r = -0,69$, $p = 0,007$), isto é, com a actividade do SNPS (**Figura 4**) e também inversamente com o parâmetro da fase de redilatação MAX RV ($r = -0,59$; $p = 0,022$).

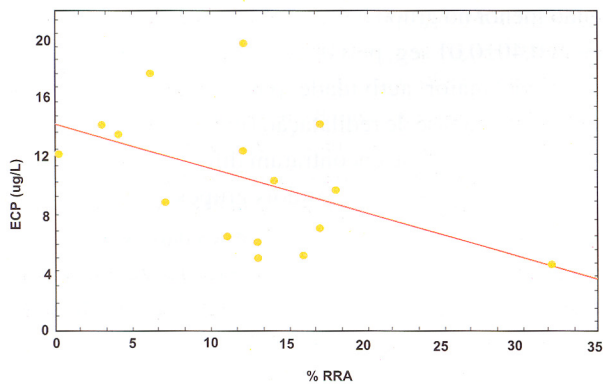


Figura 4 - Correlação entre a inflamação brônquica, avaliada pelos níveis séricos de ECP e a actividade parassimpática, reflectida pela variável que representará o sistema nervoso parassimpático de modo mais puro,⁽¹⁴⁾ o valor percentual da amplitude do reflexo relativamente ao diâmetro inicial (% RRA)

DISCUSSÃO

O SNA controla muitas das funções das vias aéreas. Qualquer desequilíbrio nesta regulação autonómica poderá conduzir ao broncospasmo, edema das vias aéreas, secreção excessiva de muco, alterações estas que estão subjacentes à obstrução brônquica na asma.^{2,4,20,21} Por sua vez, na asma brônquica, estas alterações autonómicas poderão ser generalizadas, não se limitando às vias aéreas.⁷⁻¹²

A utilização do reflexo pupilar à luz para investigação do sistema nervoso autónomo tem sido dificultada pela ausência de métodos objectivos de avaliação. Medições estáticas de diâmetros pupilares em resposta a diferentes estímulos foram realizadas durante anos por meios vídeo-fotográficos. De acordo com estudos obtidos,^{22,23} o pupilómetro de infra-vermelhos do tipo Pupilsan parece minorar esta problemática, aumentando a reprodutibilidade, face às primeiras versões. A maior parte da investigação inicial com o Pupilsan® foi dirigida para a disautonomia diabética, tendo-se demonstrado nestes doentes existir não só neuropatia do simpático, mas também disfunção do parassimpático²⁴ e alterações nos pré-diabéticos.²⁵ Entre outras aplicações descritas na literatura, conta-se a avaliação de alterações induzidas por fármacos.²⁶

No nosso estudo, o facto de encontrarmos um menor tempo para a velocidade de constrição máxima no reflexo pupilar à luz de doentes asmáticos ($0,36 \pm 0,01$ seg vs $0,40 \pm 0,01$ seg; $p=0,002$), indica um aumento da actividade parassimpática nestes doentes, sem aparente alteração do simpático (não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos parâmetros da fase de redilatação). Estes resultados são consistentes com a hipótese descrita de se verificar uma disfunção do controlo central do SNA na asma, com hiperreactividade geral do parassimpático. Neste estudo, todos os doentes apresentaram uma prova de metacolina positiva (16 dos doentes apresentaram

mesmo um $PC_{20}M < 4$ mg/ml), isto é, reagiram positivamente a um estímulo colinérgico, visto a metacolina actuar directamente a nível dos receptores muscarínicos das vias aéreas.^{1,16} Esta disautonomia parassimpática, traduzir-se-á assim à distância no músculo esfíncter da íris, via nervo oculomotor comum, e através das vias eferentes vagais, no sentido do desequilíbrio excitatório, a nível das vias aéreas. O sistema nervoso parassimpático (colinérgico) é por natureza um sistema excitatório, sendo determinante para a manutenção do tónus muscular brônquico²⁷ e a via broncoconstrictora predominante.² É constituído por fibras vagais aferentes existentes nas vias aéreas, com conexão ao sistema nervoso central, actuando depois através de fibras eferentes que terminam no músculo liso brônquico. Existem diferentes mecanismos²⁷ pelos quais o sistema parassimpático participa na fisiopatologia da asma. Entre estes, inclui-se o aumento da actividade reflexa colinérgica, a maior exposição das terminações aferentes, consequente ao fenómeno inflamatório, alterações a nível dos receptores muscarínicos e, finalmente, alterações do controlo central vagal, no sentido excitatório. Em apoio a outros estudos sugestivos da existência na asma de um tónus parassimpático exagerado,⁷⁻¹² recentemente, *Lodi U. e cols.*²⁸ testaram reflexos cardio-vasculares, (teste de *tilt*, respiração profunda e da manobra de Valsalva, entre outros) em 15 doentes asmáticos e em todos eles encontraram disfunção autonómica (8 com evidência de resposta hipervagal e 7 com resposta mista, parassimpática e simpática). Além disso, todos estes doentes apresentavam refluxo gastro-esofágico que, na opinião do autor, sabendo-se que o esfôgado apresenta inervação vagal, poderá relacionar-se com a disfunção autonómica. Por outro lado, as fibras eferentes autonómicas cardiovasculares e respiratórias têm uma origem central comum. Desse modo, as alterações encontradas nas respostas autonómicas cardiovasculares dos asmáticos, reflectirão a existência de uma anormalidade generalizada e não limitada apenas às vias aéreas. Já em 1969, *McFadden e cols.*²⁹ demonstraram que a atropina poderia inibir a queda na função respiratória que se verificava em asmáticos sugestionados pela nebulização de um falso agente broncoconstritor, provando ser possível a mediação do sistema nervoso central no tónus brônquico, através de vias vagais eferentes, estimuladas neste caso por factores psicogénicos.

De acordo com os resultados, os asmáticos alérgicos moderados com maior actividade parassimpática, parecem ter maior extensão de sensibilização atópica, quando avaliada pelo Phadiatop® (TM MCV: $r = -0,56$; $p = 0,03$). A atopia é um dos factores que influencia a severidade e expressão clínica da asma, sendo imprescindível o seu correcto diagnóstico na abordagem desta doença. Actualmente, para além da IgE total, outros parâmetros *in vitro* poderão contribuir para a definição da doença atópica, como é o caso do Phadiatop®, que tem revelado grande precisão no diagnóstico de alergia.³⁰ Este, apesar de

originalmente ser um teste de despiste de atopia para alérgenos inalados, com o resultado expresso qualitativamente, em positivo ou negativo, poderá ser modificado numa versão quantitativa, directamente relacionado com os níveis da IgE específica presentes em circulação. O estudo realizado por *Wever AMJ e cols*¹⁷ demonstrou o interesse desta versão quantitativa na avaliação do grau e extensão de sensibilização alérgica e por consequência, do estado atópico e da hiperreactividade brônquica específica a aeroalergénios, constituindo um bom método para uso na investigação da asma brônquica. À semelhança do encontrado por *Wever AMJ e cols*, este trabalho demonstra também uma correlação directa e com significado estatístico, entre a IgE total e a quantificação de Phadiatop® (r=0,54; p= 0,037). É sabido que os doentes atópicos podem apresentar sinais sugestivos de disfunção autonómica (hipertonia vagal), tais como o dermatografismo, a reactividade na pele aumentada à acetilcolina, o aumento do reflexo sinoaórtico e uma maior tendência a hipoglicemia e hipotensão.³¹ Apesar da natureza desta relação não estar ainda esclarecida, *Smith e cols*⁷ já sugeriam em 1980 que a definição de estado de atopia poderá também incluir a associação com alterações autonómicas, como o aumento da reactividade colinérgica. Como afirma *Bradley J. Udem*, “*é cada vez mais evidente que o sistema imunológico e o sistema nervoso podem interagir numa rede neuro-imunológica, essencial para a defesa do indivíduo e para uma homeostasia fisiológica que quando se instabiliza, contribui para várias patologias*”.³²

É sabido que a asma brônquica é uma doença das vias aéreas com um componente inflamatório preponderante, onde o eosinófilo assume um papel central. Actualmente têm sido utilizados na avaliação do componente inflamatório da asma vários métodos, quer *in vivo*, quer *in vitro*, que medem directa ou indirectamente a sua intensidade. Estes métodos vão desde as biópsias brônquicas, lavado broncoalveolar e doseamentos de marcadores séricos de inflamação, à medição do grau de hiperreactividade brônquica por estímulos inespecíficos. De entre os marcadores séricos, tem recebido particular atenção nos últimos anos a proteína catiónica do eosinófilo (ECP), surgindo evidências de que ela poderá reflectir a intensidade da infiltração eosinofílica das vias aéreas e o seu grau de activação,^{33,34} bem como ser predictivo de hiperreactividade brônquica.³⁵

Neste estudo, demonstramos uma correlação inversa entre os níveis séricos de ECP e a actividade geral parassimpática, salientando-se a correlação verificada com a variável que representará o sistema nervoso parassimpático de modo mais puro,¹⁴ i.e. o valor percentual da amplitude do reflexo relativamente ao diâmetro inicial (% RRA: r=- 0,63; p= 0,014) (**Figura 4**). Também se encontrou uma correlação inversa dos níveis de ECP com a actividade simpática, indicada pela velocidade de

redilatação máxima (MAX RV: r=-0,59; p=0,022). Mas na interpretação dos parâmetros do RPL que traduzem a actividade simpática, deve considerar-se a influência e/ou dependência do parassimpático, ou seja, ter presente *que “o simpático trabalha num reflexo parassimpático”*. Como a MAX RV se correlaciona positivamente com parâmetros do parassimpático, este achado não nos parece de valorizar.¹⁴

Os resultados poderão assim representar na asma alérgica moderada, a existência de diferentes grupos de doentes (**Quadro III**). Poderá haver uns com maior expressão inflamatória (o subgrupo com ECP>11,3µg/L), mas menor reactividade geral parassimpática, sugerida pela menor amplitude do reflexo e menor velocidade de constrição máxima, a nível do reflexo pupilar à luz, e outros com maior disautonomia geral parassimpática mas menor inflamação (o subgrupo com ECP≤11,3µg/L). Neste subgrupo, verifica-se também maior reflexo residual relativo (% RRR), sugerindo menor actividade simpática, apesar de *“trabalhar sobre mais parassimpático”*. O facto dos subgrupos estudados não diferirem no grau de hiperreactividade brônquica à metacolina (PC₂₀M), nem na extensão de sensibilização atópica (quantificação do Phadiatop®), reforça os resultados observados. No nosso estudo, onde todos os doentes apresentam uma sensibilização homogénea aos ácaros do pó da casa, não encontramos a correlação entre o nível sérico de ECP e a sensibilização alérgica, descrita por outros autores.³⁶ Os nossos doentes apenas diferiram nos níveis séricos de ECP e em parâmetros do RPL, sugerindo que os asmáticos com menor expressão inflamatória apresentam maior hiperreactividade geral parassimpática e menor actividade simpática.

Os doentes com maior inflamação das vias aéreas, e uma provável maior activação dos mecanismos locais neuroinflamatórios poderão apresentar como um mecanismo de defesa, adaptativo, a nível central, menor hiperreactividade geral parassimpática (diminuição do tónus brônquico) e, concomitantemente, maior actividade simpática. Alternativamente, dado que os mecanismos da inflamação neurogénica parecem participar particularmente na fisiopatologia da asma grave,⁴ estes resultados poderão apenas reflectir grupos heterogéneos de doentes com asma alérgica moderada, de acordo com o predomínio de diferentes mecanismos -inflamatório ou neurogénico- interactuantes na fisiopatologia da asma.

Os resultados obtidos neste estudo, particularmente os referentes à avaliação da actividade autonómica pelo novo pupilómetro de infravermelhos (Pupilsan®), confirmam que é um método seguro e eficaz para avaliar o envolvimento do sistema nervoso autónomo numa grande variedade de patologias,¹⁴ em que se pode incluir a asma brônquica. Por outro lado, nas alterações a longo prazo que ocorrerão no doente asmático, a avaliação do sistema nervoso autónomo poderá assumir um lugar de crescente protagonismo, com possíveis implicações terapêuticas, o

que justifica a extensão deste estudo e investigações futuras.

Nota: Este trabalho apresenta resultados parcialmente publicados, sob a forma de resumo em: *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(1Pt2):275.

AGRADECIMENTOS:

À Dr.^a Margarida Tavares, do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto, pela colaboração e empenho na análise estatística deste trabalho. Agradece-se à Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica que, através da sua Bolsa de Estudo SPAIC-Bayer/DHS, ano de 1994, permitiu obter parte dos resultados apresentados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaz M. Significado clínico de hiperreatividade brônquica. *Rev Por Imunoalerg.* 1991; vol 1:1:7-16.
2. Barnes PJ. Neural control of human airway in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1289-1314.
3. Corrigan CJ, Kay AB. Tcells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunology Today.* 1992; 12:501-506.
4. Barnes PJ. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (5Pt2): S73-81; discussion S81-3.
5. Widdicombe JG, Karlsson JA, Barnes PJ: Cholinergic mechanisms in bronchial hyperresponsiveness and asthma. In: Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, eds. Asthma, its pathology and treatment. New York, Marcel Dekker; 1991: 327-56.
6. Barnes PJ. Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev.* 1992; 72: 699-729.
7. Smith LJ, Shelhamer JH, Kaliner M. Cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity II. An analysis of pupillary responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1980; 5: 374-378.
8. Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Scott Millar RN, Zwi S. Reflex heart control in asthma. Evidence of parasympathetic overactivity. *Chest.* 1985; 87: 644-48.
9. Shah PK, Lakhota M, Mehta S, Jain SK, Gupta GL. Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest.* 1990; 98: 1408-13.
10. Lemanske RF, Kaliner MA. Autonomic nervous system abnormalities in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:S157-S161.
11. Garrard CS, Seidler A, Mckibben A, Mc Alpine LE, Gordon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res.* 1992; 2(2):105-11.
12. Korematsu S. Autoregressive analysis of variability in heart rate and blood pressure in asthmatic children- difference of severity. *Arerugi.* 1995; 44(9): 1140-9.
13. Radzius A, Welch P, Cone EJ, Henningfield JE. A portable pupilometer system for measuring pupillary size and light reflex. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers.* 1989; 21:611-618.
14. Filipe JAC, Barros H, Castro Correia J. A pupilometria na avaliação do sistema nervoso autónomo. *Acta Ophthalmol.* 1995; 5-6: 31-41.
15. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy.* 1992; 47: supl 13.
16. Castel-Branco MG, Moreira da Silva JP, Falcão H et al. Hiperreatividade brônquica em asmáticos jovens - comparação entre o exercício e soluções não isotónicas nebulizadas ultrassonicamente. *Rev Port Imunoalerg.* 1991; 1 : 23-29.
17. Wever AMJ, Wever-Hess J, Van Schayck CP, Van Weel C. Evaluation of the Phadiatop® test in an epidemiological study. *Allergy.* 1990; 45: 92-97.
18. Lind NA, Shinebourne E. Studies on the development of the autonomic innervation of the human iris. *Br JPharmacol.* 1970; 38: 462P.
19. Smith SA. Pupillary function in autonomic failure. In: Bannister R, eds. Autonomic failure. *Oxford University Press;* 1988: 393-412.
20. Ingram Jr RH. Site and mechanism of obstruction and hyperresponsiveness in asthma. *Am Rev Resp Dis.* 1987; 136:562-564.
21. Kaliner M, Shelhamer J, Davis PB, Smith LJ, Venter JC. Autonomic nervous system abnormalities and allergy. *Ann Intern Med.* 1982; 96:349-357.
22. Murray DL, Leopold IH. Alpha-adrenergic receptors in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol.* 1985; 1: 3-18.
23. Murray A, Lawrence GP, Clayton RH. Repeatability of dynamic eye pupil response measurement using the pupilscan instrument. *Clin Phys Physiol Meas.* 1991; 12: 377-385.
24. Smith SA, Smith SE. Reduced pupillary light reflex in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 1983; 24: 330-32.
25. Kuroda N, Taniguchi H, Baba S, Yamamoto M. Cardiovascular and pupillary light reflexes in subjects with abnormal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 7: 213-218.
26. Micieli G, Flauto C, Magri M, Vescovi A, Cavallini A, Parati E. Pupilometry and radioreceptor binding. Semiotic suggestions in the evaluation of the treatment with anticholinergic drug. *Arzneimittelforschung.* 1990; 40:647-50.
27. Casale TB: Neurogenic control of inflammation and airway function. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy.* v.1. Mosby-year Book, Inc; 1993: 650-671.
28. Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, Guzzo MR, Walker LH. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest.* 1997; 111: 65-70.
29. McFadden ER Jr, Luparello T, Lyons HA, et al. The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosom Med.* 1969; 31:134.
30. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop® and CAP Phadiatop® in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy.* 1990; 45 (4): 285-92.
31. Szentivaneji A, Goldman AL. Vagotonia and bronchial asthma (editorial). *Chest.* 1997; 111 (1): 8-11.
32. Bradley JU, Allen CMM, Daniel W. Antigen-induced modulation of autonomic and sensory nervous in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 94: 319-324.
33. Dahl R. Monitoring bronchial asthma in the blood. *Allergy.* 1993; 48: 77-80.
34. Delgado L, Winck JC, Torrinha JAF. Ativação eosinofílica e proteína catiónica do eosinófilo nas doenças pulmonares intersticiais. *Rev Port Imunoalerg.* 1993; vol-2:1:9-17.
35. Roquet A, Halldaeen G, Ihre E, Hed J, Zetterstrom O. Eosinophil activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hyperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy.* 1996; 51 (7): 482-8.
36. Tomassini M, Magrini L, De Petrillo G, et al. Serum levels of eosinophil cationic protein in allergic diseases and natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97(6): 1350-5.

Endereço para correspondência:
Miguel Capão Filipe,
Unidade de Imunoalergologia, Hospital de São João
Alameda Hernâni Monteiro, 4200 Porto, Portugal