

Rinite e asma, mais diferenças do que semelhanças? Crítica a uma visão unitária

Rhinitis and asthma. More differences than similarities? A critical view of an unitary approach

José Pinto Mendes

*Assistente Hospitalar Graduado. Serviço de Imunoalergologia.
Hospitais da Universidade de Coimbra.*

Resumo

Perante as recentes tentativas de considerar a rinite e a asma duas formas de expressão de uma mesma doença (“one airway, one disease”), procura-se demonstrar que não terá qualquer lógica, perante os conhecimentos actuais, a defesa desta tese. Para além de tal conceito excluir as vias aéreas intermédias, os mecanismos patogénicos das duas situações clínicas são bem diferentes.

No que respeita à hiperreactividade das vias aéreas, não têm comparação os mecanismos nasais, onde domina a reactividade neurovascular, com os brônquios, onde a intervenção do músculo liso, a espessura da parede e o défice da retracção elástica pulmonar são inimitáveis no andar superior.

A própria inflamação recorre a diferentes vias de estimulação das populações linfocitárias – predominantemente Th2 na rinite, ao contrário do que sucede na asma, onde a resposta Th1 é mais vezes responsável pelas exacerbações do que a Th2.

Mas o mais específico da asma é o fenómeno de remodelação, onde a activação da chamada “unidade trófica epitélio-mesenquimatosa” desempenha papel crucial. Este processo terá mesmo um condicionalismo genético próprio, como sugerem os estudos recentes sobre os genes da família ADAM.

A abordagem, diagnóstica e terapêutica, da patologia das vias aéreas tem de ser realizada de forma integrada, mas respeitando soluções de acordo com as especificidades de cada andar.

Palavras-chave: rinite, asma brônquica, hiperreactividade, inflamação, remodelação.

Abstract

Considering recent attempts to see rhinitis and bronchial asthma as two different expressions of the same disease (“one airway one disease”), the author tries to show that this theory is not at all logical based on current knowledge. Not only does this concept exclude intermediate airways as both clinical situations feature different pathogenic mechanisms.

In what concerns airway hiperreactivity, one cannot compare nasal mechanisms, where neuro-vascular reactivity is predominant, to bronchial ones, where relevance of the smooth muscle activity, wall thickness and lack of pulmonary elastance cannot be reproduced in the upper level.

The inflammation itself stimulates the lymphocyte populations differently – mainly Th2 in rhinitis, when compared to asthma where the Th1 response is more often responsible for exacerbations than Th2.

However, remodeling is in fact a more specific asthma feature, where the activation of the “epithelial mesenchymal trophic unit” plays a crucial role. This process probably has its own genetic conditioning, as suggested in recent studies on the ADAM gene family.

The diagnostic and therapeutical approaches should incorporate all airway levels, but by choosing solutions which respect local specificities.

Key-words: rhinitis, bronchial asthma, hiperreactivity, inflammation, remodeling.

Afirmar a unidade funcional das vias aéreas, do nariz ao alvéolo, e a interdependência dos diversos andares é um lugar comum há largo tempo consagrado. Mas já mais controversa poderá ser uma visão que integre rinite e asma numa única entidade, doença ou síndrome, daí retirando todas as ilações nos campos da pesquisa e da terapêutica.

Pouca atenção foi dada a **Townley** que, a partir da década de 70^(1,2), estudou exaustivamente a correlação das hiperreactividades nasal e brônquica, o que o levou a admitir a existência de uma doença global rinobrônquica.

Só quase vinte anos mais tarde, agora com o epicentro num processo inflamatório comum, veio **Simons**⁽³⁾ propor a designação *Allergic Rhinobronchitis*, que também não conseguiu grande popularidade.

Apenas no final do século passado o radicalismo de **Grossman**⁽⁴⁾, com a expressão *One Airway, One Disease*, veio trazer para a ribalta um novo paradigma da doença inflamatória das vias aéreas.

Com o mesmo sentido a noção de *United Airways Disease*, de **Passalacqua**⁽⁵⁾, que viria mais tarde a ser adocada com o conceito de *Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome* (CARAS)⁽⁶⁾.

Vignola e Bousquet desde muito cedo acompanham esta moda⁽⁷⁾ mas são mais cautelosos quando defendem a designação *A Continuum of Disease*⁽⁸⁾, já confrontados com perspectivas actuais da patogénia da asma, que até citam mas que não os demovem da fidelidade à sua linha inicial!

Logo no alvor desta corrente de opinião tivemos grande dificuldade em a aceitar acriticamente. Não tanto por ela nada nos trazer de novo à prática clínica, mas porque já não encaixava na nossa mente a hipótese de uma unidade patogénica dos processos inflamatório/remodeladores da rinite e da asma.

Para além do mais, continua a parecer-nos que nenhuma visão integradora poderá deixar de fora o mal estudado andar intermédio das vias aéreas e as suas sinusites, adenoidites, amigdalites, faringites, laringites, disfunção das cordas vocais e traqueítes.

Mas vejamos os claros e escuros de tema tão controverso como actual.

ARGUMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Não seria necessária a contabilidade epidemiológica para nos convencer da correlação das

patologias inflamatórias nasal e brônquica. Mas ela apoia claramente esta convicção, baseada na experiência do quotidiano, quando confirma a coexistência frequente das duas situações⁽⁹⁻¹²⁾. É mais usual a inflamação do andar superior⁽¹³⁾, exposto em primeiro lugar à agressão externa, havendo, por isso, mais asmáticos com rinite do que o inverso⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Assim o confirmam estudos longitudinais que reconhecem no rinítico uma maior probabilidade de aparecimento de asma^(14,17).

E se o controlo dos sintomas nasais pode melhorar o prognóstico da asma^(14,18-23), também uma rinite tende a ser mais grave quando acompanhada por asma⁽²⁴⁾.

Muitas destas interrelações seriam de esperar, já que nariz e brônquios estão sujeitos às mesmas agressões e frequentemente ao mesmo terreno inflamatório, nomeadamente o alérgico, e porque a perturbação da fisiologia nasal se tem de repercutir na fisiopatologia brônquica.

Mas daqui ao enunciado de um conceito unitário da patologia dos dois andares vai um grande passo que tem necessidade de demonstrar mecanismos patogénicos comuns que se exprimam de maneira diferente por força de condicionamentos topográficos e anátomo-funcionais.

UMA MESMA UNIDADE MORFOFUNCIONAL

Um argumento repetidamente reproduzido é o de as semelhanças morfológicas nariz/brônquio condicionarem um elo patogénico: tanto a mucosa nasal como a brônquica estão revestidas por um epitélio pseudo-estratificado, com células colunares ciliadas, com apoio numa membrana basal; na submucosa, vasos e glândulas, células estruturais e inflamatórias serão muito semelhantes^(25,26).

Só que não se ressalta devidamente a importância das diferenças: no nariz uma maior riqueza

da rede arterial capilar subepitelial e de volumosos sinusóides venosos que, uma vez engurgitados, são causa de obstrução nasal⁽²⁷⁾, enquanto o estreitamento, fisiológico ou patológico, das vias aéreas inferiores muito deve à contracção do músculo liso que se estende da traqueia ao alvéolo.

Terão estas diferenças o papel de distintos braços armados de uma mesma influência patogénica ou haverá especificidades de órgão que aconselhem uma intervenção independente nas patologias nasal e brônquica? É este o problema fulcral a que importa dar resposta.

Townley^(1,2) insistiu, até à exaustão, na detecção de hiperreactividade brônquica (HRB) em riníticos sem asma aparente. Acreditava que uma HRB sem asma é um fenótipo intermédio da doença global rinobronquica, conceito de que foi o verdadeiro pioneiro.

Advogou uma marcha em três tempos: o da rinite isolada sem HRB, o da rinite sem asma clínica mas com HRB, e o da rinite com asma.

Estudos longitudinais, como o de **Braman**⁽²⁸⁾, demonstram que uma rinite com HRB tem maiores probabilidades de vir a desenvolver asma, enquanto em ambos os andares as provocações nasais com alérgénio induzem muitas vezes uma reacção imediata seguida de uma tardia, com infiltrado inflamatório semelhante⁽²⁹⁻³¹⁾.

UMA MESMA INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA

Mais do que o argumento de uma hiperreactividade supostamente comum, é o da sintonia da resposta inflamatória do asmático e do rinítico que suporta a teoria unitária de que nos vimos ocupando. A começar pela semelhança dos infiltrados nas respectivas mucosas, com eosinófilos, mastócitos e linfócitos Th2⁽³²⁻³⁴⁾.

E a tónica da argumentação passa a apoiar-se quase sempre na presença comum do eosinófilo

nas mucosas, mesmo na brônquica de riníticos não asmáticos⁽³⁵⁾, ou após provocação alérgica de qualquer dos andares^(36,37), ou, então, mais sugestivo, o aparecimento de inflamação brônquica eosinofílica após estimulação nasal com alérgénio⁽³⁸⁾.

Mas mais surpreendente, e mais convincente, é a resposta nasal a uma provocação alérgica endobrônquica segmentar em riníticos alérgicos: agravamento dos sintomas nasais e aparecimento, no andar superior, de um número aumentado de eosinófilos na mucosa e de eotaxina e IL-5 no epitélio⁽³⁹⁾.

Poderemos afirmar, seja qual for o peso da credencial que outorgarmos ao eosinófilo como marcador da inflamação das vias aéreas, que existe uma correlação bidireccional entre as inflamações nasal e brônquica^(35,40), mesmo na ausência de atopia⁽⁴¹⁾.

A que se deverá tal sintonia? Obviamente à componente sistémica da inflamação das vias aéreas, nomeadamente a atópica. Através de mediadores químicos e linfócitos activados que estabelecem o diálogo entre os diversos andares? Ou a uma resposta da medula óssea a factores de crescimento ou mesmo a linfócitos activados, provenientes de uma área inflamada, com migração de eosinófilos para os diversos tecidos^(42,43)? Ou voltamos ao velho conceito de hematopoiese *in situ*⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾? Terá algum papel a inflamação neurogénica⁽³³⁾?

Nada de novo neste conceito de recirculação de células imunológicas e, no campo da atopia, vale a pena ler o recente trabalho de **Magnusson**⁽⁴⁶⁾ que, apenas durante a estação polínica, encontra infiltração eosinofílica na mucosa intestinal de riníticos alérgicos a bétula.

Em termos práticos, ao advogar-se uma única doença (ou síndrome), está-se a propor, como salienta o documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)⁽⁴⁷⁾, uma abordagem simultânea dos dois andares em termos de diagnóstico, prevenção e terapêutica farmacoló-

gica. Quer dizer, no asmático não esquecer o nariz e no rinítico ter os brônquios em conta.

Nada que se não proclame há décadas! Mas já não somos tão entusiastas quanto a uma outra conclusão daquele documento que advoga o privilegiar da abordagem sistémica da rinite e da asma, tanto em termos de investigação como de prática terapêutica. Interrogamo-nos se chegou a altura das sínteses ou se não será mais útil aprofundar as especificidades de cada departamento, não precipitando generalizações que podem fazer sedimentar miragens científicas!

Quem poderá afirmar com segurança uma identidade patogénica rinobrônquica? Concretamente, estamos a falar da mesma coisa ao invocarmos as inflamações nasal e brônquica? Ou, ainda, será legítimo defender uma mesma hiperactividade para ambos os patamares? E o que dizer da remodelação das vias aéreas a que, na asma, se dá tanta ou maior importância do que à inflamação?

DIFERENTES PAPÉIS NA DEFESA. DISTINTAS REACÇÕES INFLAMATÓRIAS

Quando, em trabalhos já citados, se fala de uma mesma inflamação nas vias aéreas, quase sempre se atribui ao eosinófilo um papel de marcador, partindo do pressuposto que atribui a esta célula um lugar fulcral na patogenia e expressão clínica da rinite e da asma. E é curioso que se vá buscar tal argumentação precisamente na altura em que aquele protagonismo é contestado e reequacionado⁽⁴⁸⁾.

É devastador o estudo de **Lockie**, em 2000⁽⁴⁹⁾: a administração, em asmáticos atópicos, de anticorpo monoclonal anti-IL-5 (mepolizumab) antes de uma provocação inalatória brônquica com alérgénio diminui o número de eosinófilos na medula óssea, no sangue e na expectoração sem

que tal afecte a resposta imediata nem a tardia ao alérgénio, nem tão-pouco a HRB. Estupefacto e incrédulo, **Flood-Page**, em 2003⁽⁵⁰⁾, repete e apura o protocolo e chega praticamente às mesmas conclusões.

Comentário de **Boushey e Fahy**⁽⁵¹⁾: “o ter-se verificado que a redução no número de células do sangue e das vias aéreas não se associa à diminuição da constricção induzida pelo alérgénio nem da hiperreactividade põe em causa a hipótese de o eosinófilo ser a célula central na asma. A resposta eosinofílica e as respostas fisiológicas ao alérgénio parecem ser independentes”.

Ou a recente proclamação de **D.E. Davies**⁽⁵²⁾: “apesar de associada à asma e à atopia, a eosinofilia das vias aéreas não parece ser essencial para a expressão da doença”. Não se caia, contudo, no radicalismo de considerar o eosinófilo um mero espectador inocente do processo inflamatório/remodelador. Mas não há dúvida de que o seu papel tem de ser reavaliado perante o insucesso da terapêutica anti-IL-5⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾.

Contudo, nada autorizará, para já, atribuir àquela célula o papel de laço patogénico unindo a rinite e a asma. É tanto mais que haverá vários fenótipos de asma (e de rinite), nomeadamente na asma crónica grave, que é a que mais nos preocupa. Haverá, aqui, características patogénicas particulares na complexa interacção inflamação/remodelação/hiperreactividade. Lá chegaremos!

Parece claro, além do mais, que nariz e brônquios possuem distintas vocações defensivas e, conseqüentemente, virão a ser diferentes os caminhos a percorrer por ocasião de situações patológicas. Ao nariz, guarda-avançada, exige-se uma reacção rápida, tipo tropa de choque de uma guerra convencional, enquanto na árvore brônquica a preservação da unidade funcional da hematose já vai impor soluções complexas, próprias de uma guerra electrónica.

E um papel de desencadeador caberá ao epitélio brônquico com papel relevante, que não é suspei-

tado para o nasal, nos processos imunitário, inflamatório e remodelador. A começar na sua participação activa na secreção de mais de uma dezena de factores pró-inflamatórios⁽⁵⁵⁾. Teremos a oportunidade, e a necessidade, de denunciar o seu papel único nas imunidades inata e adaptativa⁽⁵⁶⁾.

Uma outra célula que faz a diferença é o macrófago alveolar que, entre outras complexas funções, pode chamar a si o importante papel de indutor de tolerância ao alérgénio – no rato, a eliminação do macrófago aumenta a resposta IgE específica⁽⁵⁷⁾.

Em contrapartida, nas vias aéreas superiores parece evidente a obsessão da rapidez de reacção, como seja a da célere captação do antigénio para se promover, em tempo útil, a resposta às agressões. Não se estranha, por isso, a maior densidade no nariz de células dendríticas intra-epiteliais, particularmente nas exacerbações sazonais da rinite alérgica⁽⁵⁸⁾, e o tratamento da informação num sistema linfático local, no homem o anel de Waldeyer (adenóides e amígdalas palatinas e linguais)⁽⁵⁹⁾. Parece, mesmo, que as células dendríticas serão capazes de apresentar o antigénio na própria mucosa nasal⁽⁶⁰⁾.

Mas mesmo o cérebro da inflamação, o linfócito T, apresenta claras diferenças fenotípicas na rinite e na asma. Na primeira, o perfil citocínico da resposta, nomeadamente na alergia, é claramente Th2. Na árvore brônquica é menor a polarização neste sentido porque também têm papel de relevo as células com perfil citocínico Th1. Problema tão vasto e complexo como importante, que não nos cabe desenvolver no âmbito destas linhas, remetendo para fontes mais autorizadas a curiosidade do leitor⁽⁵⁶⁾.

Interessa, apenas, salientar dois ou três pontos, e um deles é o de que, no nariz, a activação celular do perfil Th2 se faz através da intervenção de CD80⁽⁶¹⁾ enquanto nos brônquios esta linha é activada pelo CD86 para deixar ao CD80 um papel de promoção da linha Th1⁽⁶²⁾. O bloqueio no rato,

sensibilizado ao alérgico, de CD80+CD86, conduziu a uma diminuição das IgE totais e específicas e do infiltrado inflamatório das vias aéreas⁽⁶¹⁾. Uma nova pista terapêutica!

E parecerá específico da árvore brônquica o papel do epitélio como sentinela e modulador, não só da imunidade adaptativa, de perfil Th2, como da inata que responde através de citocinas Th1, nomeadamente perante o estímulo viral.

Segundo conceitos defendidos por **Grayson e Holtzman**⁽⁵⁶⁾, uma disfunção epitelial, de causa genética, poderia, no asmático, levar à persistência da resposta a infecções virais ocorridas nos primeiros tempos de vida. É disso sinal a activação constante e selectiva, no epitélio brônquico do asmático, de STAT-1 e de IL-12 p40, característica do alerta anti-viral⁽⁶³⁾. Este mesmo caminho poderia ser percorrido após agressões não virais, nomeadamente por substâncias oxidantes.

Os autores acima citados defendem um paradigma da asma a que chamam **Epitélio-Vírus-Alérgico** onde se assume que, sob o comando das células epiteliais brônquicas, afectadas por uma disfunção de origem genética, se promovem simultaneamente perfis citocínicos Th1 e Th2 que caracterizam as asma estáveis.

No desencadear das exacerbações o alérgico activaria a via Th2, da imunidade adaptativa, enquanto os estímulos virais, ou outros, percorreriam o caminho da imunidade inata (Th1) que, por sua vez, pode activar a adaptativa que será responsável por apenas uma minoria das exacerbações da asma.

DIFERENTES MODELOS DE HIPERREACTIVIDADE DAS VIAS AÉREAS

Nós próprios, nos anos 80⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, defendemos o conceito de uma única hiperreactividade nasobrônquica que daria ao andar superior uma

vocação privilegiada para os testes de provocação inalatória como espelho da realidade das vias aéreas inferiores.

Também, nessa altura, fugíamos de equacionar a integração dos andares intermédios que veio a merecer a atenção de **Buca** e colaboradores⁽⁶⁷⁾ em trabalhos que estimulam a nossa reflexão, mau grado as claras dificuldades metodológicas com que tiveram de se confrontar.

Mas são claramente distintos os mecanismos das hiperreactividades nasal e brônquica que levam, em ambos os casos, a uma diminuição da permeabilidade dos canais aéreos.

No nariz, as causas da obstrução residem nos componentes vascular e neuro-sensorial. Aqui, a hiperreactividade poderia caber aos receptores vasculares, promotores de uma rápida estase dos sinusóides cavernosos, e à própria rede reflexa hipervigilante. Não será por acaso que, nos indivíduos com rinite crónica alérgica activa, nomeadamente após provocação com alérgico, se verifica uma hiperexpressão do *Nerve Growth Factor*, potente substância trófica para os nervos⁽³³⁾.

A génese da HRB é mais complexa e multifacetada e o papel do músculo liso é de tal modo importante que invalida, à partida, qualquer identificação com a nasal. E a começar pela componente mecânica, já que, para uma mesma intensidade do estímulo, o músculo brônquico hipertrofiado do asmático responderá com um maior grau de contracção⁽⁶⁸⁾.

E o estreitamento provocado pela contracção muscular também será tanto maior quanto mais espessa a parede e menor o diâmetro do lúmen, ou seja, quanto maior a área entre o músculo e o parênquima⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Para o aumento da espessura da parede contribui, para além do aumento da massa muscular, o alargamento do espaço mesenquimatoso e o edema, com relevo para o preenchimento por líquido dos interstícios entre as projecções

epiteliais do lúmen⁽⁷²⁾. Uma das consequências é o desaparecimento das pregas da mucosa, retirando ao lúmen capacidade de expansão⁽⁷⁰⁾.

O contributo do menor calibre brônquico, indutor de uma maior resposta à contracção muscular⁽⁷¹⁾ é, ainda, potenciado pela diminuição da interdependência entre as paredes das vias aéreas, com um maior raio externo, e as forças elásticas vizinhas⁽⁷³⁾. Acrescente-se, ainda, o sobrar destas forças de retracção elástica pulmonar (contributo importante para a abertura das vias aéreas) como consequência do processo inflamatório que liberta proteases digestoras das fibras elásticas⁽⁶⁸⁾.

No fundo, tudo isto é fruto da remodelação⁽⁵²⁾, desta inquietude proliferativa das diversas componentes das vias aéreas do asmático.

Aliás, o espessamento da *lamina reticularis* sob a membrana basal está correlacionado directamente com a espessura do músculo e, inversamente, com a circunferência interior das vias aéreas⁽⁷⁴⁾.

HIPERREACTIVIDADE BRÔNQUICA, ASMA CRÓNICA E REMODELAÇÃO

Não precisaríamos de continuar para demonstrar as especificidades da patogenia da asma, tanto na inflamação como na hiperreactividade. Mas temos mesmo de prosseguir, porque ainda falta talvez o mais importante para nos convenceremos de que entre asma e rinite são mais as diferenças do que as semelhanças.

O que poderá estar em causa, e com particular relevância na asma grave, é o processo remodelador que, tudo o indica, não tem papel significativo na rinite. Na verdade, não é tão evidente o marcador mais utilizado, o espessamento da *lamina reticularis* da membrana basal⁽⁷⁵⁾, mas a maior diferença poderá estar no epitélio nasal: apesar de um aumento da espessura na rinite⁽⁷⁶⁾, não apresenta a desorganização e fragilidade que é aparente no epitélio brônquico do asmático⁽³⁴⁾ nem a capaci-

dade interventiva deste.

Sob o ponto de vista ontogénico, a mucosa nasal terá melhores condições de resistência à inflamação, à qual responderá por um processo de *restitutio ad integrum*. A recuperação epitelial após as agressões faz-se de modo tranquilo através de factores de crescimento e a inibição das metaloproteinases da matriz⁽⁷⁷⁾. Já mais parecido com o da asma parece ser o processo inflamatório/regenerativo da sinusite⁽⁷⁵⁾.

A grande originalidade da resposta brônquica, tudo o indica, reside na interacção entre um epitélio geneticamente modificado e as células mesenquimatosas subjacentes, também alteradas, no que **Holgate** chama **unidade trófica epitélio-mesenquimatosa**⁽⁷⁸⁾.

Será este o núcleo da remodelação e da hiperreactividade, autónomo, embora interdependente, da inflamação, com expressão genética própria. Aliás, estudos populacionais foram capazes de separar os factores hereditários responsáveis pela atopia e pela HRB⁽⁷⁹⁾.

Como na inflamação, a componente epitelial será capital para a criação da susceptibilidade para a asma. É vítima de uma perturbação dependente dos processos de desenvolvimento rápido do pulmão durante o período perinatal, influenciada por factores genéticos e ambientais. A um epitélio estruturalmente anormal corresponde uma resposta particularmente violenta a vírus e substâncias oxidantes.

Após a agressão, a reparação rápida do epitélio depende do *Epidermal Growth Factor* (EGF), cujo receptor tem uma expressão aumentada na asma, mas aqui a atitude do epitélio não é de hiperproliferação mas, antes, de dificuldade de regeneração devido ao poder anti-mitogénico do *Transforming Growth Factor* (TGF)- β que terá um papel predominante.

Este balanço de sinais mitogénicos/antimitogénicos é vital para a morfogénese da árvore respiratória durante a vida intra-uterina e período

de crescimento rápido extra-uterino e nele são determinantes o epitélio e o miofibroblasto através da libertação de factores solúveis⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Os pesos da balança serão o EGF e a família TGF⁽⁸³⁾.

O EGF estimula a proliferação epitelial e, portanto, o crescimento do brônquio, com degradação da matriz extracelular. Por seu lado, os membros da família TGF, ao mesmo tempo que aumentam a produção de matriz e inibem a proliferação, promovem a ramificação brônquica.

No asmático, este processo é activado, nos primeiros tempos de vida, no sentido do predomínio do TGF- β , claramente expresso nas vias aéreas destes doentes⁽⁸⁴⁾, o que determinará o baixo grau de proliferação das zonas lesadas do epitélio, sujeito a um processo apoptótico que o fragiliza perante agressões ambientais, quando exposto na sua semi-nudez, mas não perdendo, bem pelo contrário, a iniciativa no processo inflamatório/remodelador.

Simultaneamente existe um aumento de volume do espaço mesenquimatoso que se mantém em contacto com o epitélio através de corredores de comunicação que veiculam informação bidireccional. Aqui, os TGF- β terão papel importante na activação do fibroblasto e do miofibroblasto. Este último, para além de promover a produção de proteínas da matriz extracelular, segrega factores de crescimento que estimulam a proliferação de fibroblastos, mas também do músculo liso, das células glandulares, dos nervos e dos vasos, um campo onde os corticosteróides não actuarão^(51,80).

Será um ponto nevrálgico esta plasticidade fenotípica fibroblasto/miofibroblasto, tudo indicando que o segundo tem a capacidade de se transformar em célula do músculo liso, contribuindo para o aumento da massa muscular⁽⁵²⁾.

A acentuar o papel do músculo liso, que para o processo inflamatório contribui com a libertação de mediadores e citocinas pró-inflamatórias⁽⁸⁵⁾, está a sua capacidade de promover a transfor-

mação do fenótipo fibroblasto em miofibroblasto durante a sua expansão e contracção⁽⁸⁶⁾. Fecha-se, assim, mais um ciclo vicioso fundamental na génese da HRB e da asma crónica.

Tudo indica haver uma célula-mãe de todas as células mesenquimatosas, incluindo a muscular lisa, que prolifera anormalmente na asma devido a uma activação acelerada de factores de crescimento⁽⁸³⁾.

Para dar ainda mais expressão à especificidade local na patogenia da asma só faltaria encontrar uma determinante genética própria. E ela existe, seguramente, actuando em conjugação com o ambiente intra e extra-uterino, para os desequilíbrios dos factores que condicionam a morfogénese brônquica e para o papel do epitélio no processo inflamatório/remodelador.

Mas foi particularmente importante a descoberta, no cromossoma 20p13, de um gene de susceptibilidade para a asma, o ADAM 33, cuja expressão está correlacionada positivamente com a HRB e de forma negativa com as IgE séricas específicas^(87,88).

Ele exprime-se selectivamente nas células mesenquimatosas (e não nos leucócitos da inflamação), o que teria particular importância se se confirmasse existir uma única célula progenitora da linha fibroblasto/miofibroblasto/célula muscular lisa influenciada por aquele gene na indução de certas características fenotípicas da asma.

Estão em estudo outros grupos de genes da família ADAM que estarão envolvidos na libertação de factores de crescimento, um investimento que bem pode ter aplicação prática no capítulo dos marcadores de actividade clínica da asma, ou mesmo, com expectativas mais longínquas, na própria terapêutica.

Que nos desculpe o leitor por tão extensa exposição que obrigou, no fundo, a uma revisão, que acabou por ser superficial, da patogenia da asma que se tem vindo a revelar um poço sem fundo de novos conhecimentos. Esta exuberância

dos dados de investigação não surge a propósito da patologia nasal, talvez por ser um departamento de funcionamento mais simples, mas espera-se que o esforço de convergência com a asma venha também deste lado.

A nossa preocupação, ao escrever estas linhas, não foi de natureza semântica mas claramente voltada para o pragmatismo da atitude clínica, já que a investigação não se deixa influenciar por preconceitos de última hora. Será, antes, a de olhar globalmente para a patologia das vias aéreas, incluindo faringe, laringe, traqueia e órgãos linfáticos locais, sem esquecer a especificidade de cada andar.

E para a própria asma parece, hoje, caricato entendê-la como uma entidade homogênea, tantos os fenótipos sob os quais se pode apresentar. E destes, devemos-nos preocupar de modo particular com os da asma grave onde os processos descritos na chamada **unidade trófica epitélio-mesenquimatosa**, em grande parte corticorresistentes, poderão ter particular relevância. É aqui que se concentram actualmente grandes esforços, nomeadamente no campo das soluções terapêuticas.

Mas, porque são úteis todos os ângulos por que se queiram ver estas patologias, não queremos pôr um ponto final nas tentativas de unificação patogénica da rinite e da asma. Só queríamos provar que, nos dias de hoje, é mais útil olhar para as especificidades numa perspectiva de uma abordagem global de todos os andares do aparelho respiratório.

E gostaríamos, sobretudo, de ter dado um pontapé de saída numa sã polémica que poderia continuar nas páginas desta Revista. Mas também de abalar a tentação, muito em voga, de se procurar refúgio num qualquer dogma científico de última hora, tantas vezes forjado, ou aproveitado, por interesses diversos.

E partindo do princípio que os autores que defendem teorias unicistas não ignoram as últimas

conquistas da ciência, lamenta-se que deixem de exercer o sentido crítico que a sua responsabilidade como líderes de opinião exigiria, e que é importante na formação de uma sã consciência científica.

BIBLIOGRAFIA

1. TOWNLEY RG, RYO UY, KOLOTKIN BM, KANG B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 56: 429-42.
2. TOWNLEY RG, KIBONE KA. Allergic rhinitis: relationship to asthma, similarities, differences and interactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 137-9.
3. SIMONS FER. Allergic Rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 104: 534-40.
4. GROSSMAN J. One Airway One Disease. *Chest* 1997; 111: 11-16.
5. PASSALACQUA G, CIPRANDI G, CANONICA GW. United Airways Disease: therapeutic aspects. *Thorax* 2000; 55: 26-7.
6. WORLD ALLERGY ORGANIZATION. Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome. <http://www.worldallergy.org> 18 Nov 2002.
7. VIGNOLA AM, CHANEZ P, BOUSQUET J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-9.
8. VIGNOLA AM, BOUSQUET J. Rhinitis and Asthma: a continuum of disease? *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 674-7.
9. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 225-32.
10. KAPSALT T, HOROWITZ E, TOGIAS A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 99: S138.
11. CORREN J. The link between allergic rhinitis and asthma, otitis media, sinusitis and nasal polyps. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2000; 20: 45-9.
12. ANNESI-MAESANO I. Rhinitis and Asthma – epidemiological evidence. *ACI Intern.* 2001; 13: 147-53.
13. TOGIAS A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 1171-83.
14. GREISNER W, SETTIPANE R, SETTIPANE G. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc.* 1998; 19: 185-8.
15. LEYNAERT B, BOUSQUET J, NEUKIRCH et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 301-4.
16. GUERRA S, SHERRILL D, MARTINEZ F, BARBEE R. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 419-25.
17. LINNEBERG A, HENRIK NIELSEN N, FROLUND I et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
18. HUSE DM, HARTZ SE, KLAUS DH et al. Does allergic rhinitis exacerbates asthma symptoms in adults? The Asthma Outcomes

- Registry (abstract) *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 351S.
19. CORREN J, ADINOFF AD, BUCHMEIER AD et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 250-3.
 20. WATSON WTA, BECKER AB, SIMONS FER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effects in lower airway responsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 97.
 21. GRANT J, NICODEMUS J, FINDLAY S et al. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomised, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 923-32.
 22. CRYSTAL-PETERS J, NESLUSAN C, CROWN WH, TORRES A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalisations and emergency department visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 57-62.
 23. ADAMS RJ, FUHLBRIGGE AL, FINKELSTEIN JA, WEISS ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 636-42.
 24. HELLGREN J, TOREN K, BALDER B et al. Increased nasal mucosa swelling in subjects with asthma. *Clin. Exper. Allergy* 2002; 32: 64-9.
 25. IGARISHI Y, GOLDRICH MS, KALINER MA et al. Quantitation of inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 716-25.
 26. JERRY P. Bronchial biopsies and airway inflammation. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1583-7.
 27. HOLMBERG K, BAKE B, PIPKORN U. Nasal mucosa flow after intranasal allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 81: 541-7.
 28. BRAMAN SS, BARROWS AA, DECOTTIS BA et al. Airways hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91: 671-4.
 29. DE MONCHY J, KAUFMAN H, VENGE P et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 373-6.
 30. BASCOM R, PIPKORN U, LICHTENSTEIN I, NACLERIO R. The influx of inflammatory cells into nasal washings during the late response to antigen challenge. Effect of steroid pre-treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 406-12.
 31. ROBERTSON D, KERRIGAN A, HARGREAVE F et al. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974; 54: 244-54.
 32. PIPKORN U, KARISSEN G, ENERBACK L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 1046-54.
 33. TOGIAS AG. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: S599-S604.
 34. CHANEL P, VIGNOLA, VIC P et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 588-95.
 35. TOGIAS AG. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: S235-S241.
 36. DURHAM S, YING S, VARNEN V et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4 and IL-5 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after allergen provocation: relationship to tissue eosinophils. *J. Immunol.* 1992; 148: 2390-4.
 37. PIN I, FRETAG A, O'BYRNE P et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1265-9.
 38. BRAUNSTAHL G-J, OVERBEEK SE, KLEINJAN A et al. Nasal provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 469-76.
 39. BRAUNSTAHL G-J, KLEINJAN A, OVERBEEK SE et al. Segmental bronchial provocation induces inflammation in allergic rhinitis patients. *Am. Rev. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2051-7.
 40. BOUSQUET J, VIGNOLA AM, DEMOLY P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
 41. GAGAM, LAMBROU P, PAPAGEORGIOU N et al. Eosinophilia as a feature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma irrespective of the presence of rhinitis. *Clin. Exper. Allergy* 2000; 30: 663-9.
 42. GASPAS ELIAS MI, JOSEPH D, ELIAS P, VARGAFTIG BB. Rapid increase in bone marrow eosinophil production and responses to eosinopoietic interleukin triggered by intranasal allergen challenge. *Am. Rev. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 404-13.
 43. DENBURG JA, SEHMI R, SAITO H et al. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (Suppl. 5): S242-S246.
 44. BACHERT C, WAGENMANN M, HAUSER U, RUDACK C. IL-5 synthesis is up-regulated in human nasal polyp tissue. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 837-42.
 45. CAMERON L, CHRISTODOULOPOULOS P, LAVIGNE F et al. Evidence for local eosinophils differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *J. Immunol.* 2000; 164: 1538-45.
 46. MAGNUSSON J, XIAO PING L, DAHLMAN-HOGLUND A et al. Seasonal intestinal inflammation in patients with birch pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 45-51.
 47. ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Position Paper in cooperation with WHO. J. Bousquet and P. Van Cauwenbergh (eds). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: S147-S334.
 48. BUSSE WW, KELLY EAEB. Is the eosinophils a "humpty dumpty" cell in asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 102-3.
 49. LOCKIE MJ, BRINK A, KNAN J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
 50. FLOOD-PAGE PT, MENZIES-GOW AN, KAY B, ROBINSON DS. Eosinophil's role remain uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic patients. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 199-204.
 51. BOUSHEY HA, FAHY JV. Targeting cytokines in asthma therapy: round one. *Lancet* 2000; 356: 2114-16.
 52. DAVIES DE, WICKS J, POWELL RM et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 215-25.
 53. KIPS JC, O'CONNOR BJ, LANGLEY SJ et al. Effect of SCH 55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma. A pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1655-9.
 54. KAY AB, MENZIES-GOW A. Eosinophils and interleukin-5. The debate continues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1586-7.
 55. CHUNG KF, BARNES PF. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54: 825-7.

56. GRAYSON MH, HOLTZMAN MJ. Lessons from allergic rhinitis versus asthma pathogenesis and treatment. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2002; 22: 845-69.
57. HOLTEN PG, OLIVER J, BILYK N et al. Down regulation of the antigen presenting cell function(s) of pulmonary dendritic cells in vivo by resident alveolar macrophages. *J. Exp. Med.* 1993; 177: 397-407.
58. FOKKENS WJ, VROOM TM, RIJNTJES E, MULDER PG. Flutuation of the number of CD (T6) positive dendritic cells, presumably Langerhan cells, in the nasal mucosa of patients with an installed grass-pollen allergy before, during, and after grass-pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 39-43.
59. HELLINGS P, JORISSEN M, CEUPPENS JL. The Waldeyer's ring. *Acta Otorino-laryngol. Bel.* 2000; 54: 237-41.
60. FOLKENS WJ, GODTHELPT, HOLM AF et al. Cellular aspects of nasal immunology. *Rhinol. Suppl.* 1992; 44: 32-6.
61. OKANO M, AZUMA M, YOSHINO T et al. Differential role of CD80 and CD86 molecules in the induction and the effector phases of allergic rhinitis in mice. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1501-7.
62. TSUIKI S, TSUIKI J, EINSLE K et al. Costimulation through B7.2 (CD86) is required for the induction of a lung mucosal T helper cell 2 (Th2) immune response and altered airway responsiveness. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 1671-9.
63. SAMPATH D, CASTRO M, COOK DC, HOLTZMAN MJ. Constitutive activation of an epithelial signal transducer and activator of transcription (Stat1) pathway in asthma. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1353-61.
64. PINTO MENDES JA, PAIVA CARVALHO JH, CARDOSO OLIVEIRA L et al. Broncho-motricity in allergic rhinitis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982 ; 63 (Suppl. 125): 101 (Abstr.).
65. PINTO MENDES JA, CARDOSO OLIVEIRAL, LIMA GOUVEIA CA et al. Bronchial and nasal reactivity relationship in respiratory allergy. *Folia Allergol. et Immunol. Clin.* 1983 ; 30 (Suppl. 4): 6 (Abstr.).
66. PINTO MENDES JA, CARDOSO OLIVEIRAL, LIMA GOUVEIA CA. Bronchial beha-viour under nasal specific nasal stimulation. *Respiration* 1984; 46 (Suppl. 1): 119 (Abstr.).
67. BUCCA C, ROLLA G, BUSSINO L et al. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic dysfunction? *Lancet* 1995; 346: 791-96.
68. STERK PJ. The determinants of the severity of acute airway narrowing in asthma and COPD. *Respir. Med.* 1992; 86: 391-6.
69. WIGGS BR, BOSKEN C, PARÉ PD et al. A model of airway narrowing in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1251-8.
70. MORENO RH, HOGG JC, PARÉ PD. Mechanisms of airway narrowing. *Am. J. Respir. Dis.* 1986; 133: 1171-80.
71. DIRKSEN A, MADSEN F, ENGEL T et al. Airway caliber as a confounder in interpreting bronchial responsiveness in asthma. *Thorax* 1992; 47: 702-6.
72. YAGER D, BUTLER JP, BASTACKY J et al. Application of airway constriction due to liquid filling of airway interstices. *J. Appl. Physiol.* 1990; 69: 2873-84.
73. GUNST SJ, WARNER DO, WILSON TA, YATTRE H. Parenchymal interdependence and airway response to methacholine in excised dog lobes. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2490-7.
74. LAMBERT RK. Role of bronchial basement membrane in airway collapse. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71: 666-73.
75. CHRISTODOULOPOULOS P, CAMERON L, DURHAM S, HAMID Q. Molecular pathology of allergic disease. II. Upper airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 211-13.
76. CALDERON M, LOSEWICZ S, PRIOR A et al. Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1944; 93: 635-43.
77. SHAIKAA, KENION G, DEVALIA J et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 791-6.
78. HOLGATE ST, DAVIES DE, LACKIE PM et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 193-204.
79. MORETON NE. Quantitative scores for asthma and atopy. *Clin. Exper. Allergy* 1998; 28 (Suppl. 1): 95-7.
80. MINOO P, KING RJ. Epithelial-mesenchymal interactions in lung development. *Ann. Rev. Physiol.* 1994; 56: 13-45.
81. MIETTINEN PJ, WARBURTON D et al. Impaired lung bronching morphogenesis in the absence of functional EGF receptor. *Dev. Biol.* 1997; 186: 226-36.
82. JEFFREY PK. The development of large and small airways. In: The role of small airways in asthma: a review and key questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (Suppl.): S174-S180.
83. WAMBURTON D, SCHWARZ M, TEFFT D et al. Molecular basis of lung morphogenesis. *Mech. Dev.* 2000; 92: 55-81.
84. REDINGTON AE, MADDEN J, FREW AJ et al. Transforming growth factor beta-1 in asthma: measurement in bronchoalveolar lavage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 157: 642-7.
85. CHUNG KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur. Respir. J.* 2000 ; 15 : 961-68.
86. SWARTZ MA, TSCHUMPERLIN DJ, KAMM RD, DRAZEN JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodeling. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 6180-5.
87. Van EEDERWEGH P, LITTLE RD, DUPUIS J et al. Association of the ADAM-33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Nature* 2002; 418: 426-30.
88. HOLGATE ST, DAVIES DE, MURPHY GD et al. ADAM-33: just another gene or a breakthrough in understanding the origins of bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 2003; 58: 466-69.