

Efeito da N-acetil-cisteína em um modelo animal de asma brônquica aguda

Sandro Percário
Cristina R. Zuliani
José Felipe Junior

Abstract: Recently, many papers suggest free radicals as important mediators of the physiological phenomena that give rise to asthmatic symptoms. With the aim to verify the effect of an antioxidant in the prevention of asthmatic symptoms, 30 male guinea pigs were divided in three groups, being kept for fifteen days with water and chow "ad libitum".

Group 3 animals received N-acetylcysteine orally (20mg/Kg x day), for this period. At the end of such period, group 1 animals (N=10) were submitted to a water vaporization, whilst animals from groups 2 (N=10) and 3 (N=10) were submitted to the acute asthma induction by inhalation of a 0,1% histamin solution, vaporized for 90s. Following that, all animals were observed for a period of 5 min, after which blood samples were drawn for the evaluation of TBA reactive species (TBARS) and the animals were sacrificed. After the histamin vaporization the animals from groups B and C showed some signals or symptoms of the disease, such as reeling, sneezing, coughing, and even strong asphyxia in a few cases.

The symptoms were stronger for the animals of group B than for animals treated with N-acetylcysteine. The values obtained for MDA were higher in groups B and C than in the control group, and once again group B showed higher values than group C. Those results strongly suggest that free radicals may play a role in the pathophysiology of the asthmatic disease and the use of antioxidants such as N-acetylcysteine may be of valuable therapeutic use.

Introdução

Radicais livres são espécies químicas altamente reativas, capazes de produzir extenso dano tissular em sistemas biológicos. Atualmente sabe-se que um grande aumento na produção sistêmica destas espécies é uma característica de diversas doenças inflamatórias (1-6). Devido à asma ser uma doença inflamatória das vias aéreas, estabelecemos o presente estudo com o objetivo de verificar a ação de uma substância antioxidante na prevenção do aparecimento dos sintomas clínicos e de alterações bioquímicas associadas à asma brônquica.

Material

Foram utilizados 30 cobaias, machos, peso de 500 ± 100 g, divididos em 3 grupos. Grupo A (N=10): constituído de animais normais; Grupo B (N=10): constituído de animais submetidos à indução da asma brônquica aguda; Grupo C (N=10): constituído de animais tratados com a N-acetilcisteína e submetidos à indução da asma brônquica aguda.

Métodos

A) Indução da asma brônquica aguda:

Os animais dos grupos B e C foram submetidos à indução da asma brônquica aguda pela vaporização de uma solução a 0,1% de histamina (7-8) em uma câmara transparente de acrílico (28 x 28 x 18 cm). Paralelamente os animais do grupo A foram submetidos à vaporização com água destilada, nos mesmos moldes da vaporização da solução de histamina. Durante o período de cinco minutos subsequentes à indução da vaporização, os animais foram observados para verificação do aparecimento de sintomas clínicos da asma.

B) Tratamento com a N-acetilcisteína: os animais do grupo C foram tratados com N-acetilcisteína (20mg/Kg de peso do animal), pela via oral, por um período de quinze dias ininterruptos, findo os quais foram submetidos à indução da asma brônquica.

C) Dieta: durante a vigência do projeto, os animais foram alimentados com ração normal para coelhos e com água "ad libitum".

D) Parâmetros avaliados: foram avaliados os níveis séricos de malondialdeído (MDA), indicador bioquímico de peroxidação lipídica (9-11) e as alterações clínicas que os animais apresentaram durante o período de cinco minutos imediatamente subsequentes à indução da asma brônquica.

Resultados

Os animais do grupo A, quando submetidos à vaporização com água destilada não desenvolveram quaisquer dos sintomas da asma, enquanto que os animais dos grupos B e C, com a vaporização de 0,1% de histamina, desenvolveram diversos sinais ou sintomas da doença. Estes sinais ou sintomas compreenderam tosse, dispnéia, espirros, coceira no focinho, desequilíbrio e, em alguns casos, asfixia. Muito embora os animais do grupo tratado

com a N-acetilcisteína (grupo C) tenham desenvolvido estes sintomas da doença, a sua manifestação clínica foi nitidamente mais suave que para os animais do grupo B. Em relação ao MDA, houve um aumento observado para os animais dos grupos B e C, quando comparados aos animais do grupo A. Ambos os grupos apresentaram valores de MDA significativamente maiores que os encontrados no grupo A ($p < 0,001$ para o grupo B e $p < 0,05$ para o grupo C). Paralelamente os valores encontrados para os animais do grupo tratado (C) foram significativamente menores que os encontrados para os animais do grupo B ($p < 0,001$). Os valores de MDA encontrados para todos os animais estão representados na tabela 1 e os valores médios de MDA para cada grupo se encontram na tabela 2.

Tabela 1

Valores de MDA (ng/ml) para os animais dos três grupos.

MDA (ng/ml)

Animal nº	Grupo A	Grupo B	Grupo C
01	196	894	426
02	374	721	494
03	296	801	398
04	322	643	207
05	356	716	406
06	238	794	544
07	163	1.013	372
08	522	900	463
09	418	644	491
10	279	708	390

Tabela 2

Valores médios de MDA para cada um dos três grupos.

GRUPO	MDA (ng/ml)
A	316 ± 107
B	783 ± 121
C	419 ± 93

Discussão

Como pudemos perceber, a utilização da N-acetilcisteína na dosagem de 20mg/Kg/dia foi suficiente para que houvesse a diminuição do aparecimento dos sinais clínicos da doença nos animais estudados, bem como nos valores de MDA, sugerindo que a condição clínica envolvida neste modelo animal esteja associada a eventos relacionados ao estresse oxidativo pro-

movido por radicais livres e que a utilização de substâncias antioxidantes, tais como a N-acetilcisteína, possa se constituir em uma das estratégias desta doença. O modelo animal de asma brônquica utilizado não corresponde à condição clínica dos pacientes portadores da doença, porém demonstra que, de alguma forma os radicais livres também possam estar envolvidos nesta situação. São necessários mais trabalhos científicos nesta área para que se possa estabelecer de maneira efetiva que o tratamento antioxidante seja benéfico nesta condição clínica.

Referências bibliográficas

- 01-FELIPPE Jr., J. & PERCARIO, S. - Radicais livres em medicina. Rev. Bras. Inflamação & Dor, 1(3):06-10, 1993.
- 02-CLUZEL, M.; DAMON, M.; CHANEZ, P.; BOUSQUET, J.; CRASTES de PAULET, A.; MICHEL, F.B.; GODARD, P. - Enhanced alveolar cell luminol-dependent chemiluminescence in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 80:195-201, 1987.
- 03-DEGENHART, H.J.; RAATGEEP, H.C.; NEIJENS, H.J.; KERREBJIN, K.F. - Oxygen radicals and their production by leucocytes from children with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Bul. Eur. Physiopathol. Respir., 22(7):100-3, 1986.
- 04-HALLIWELL, B. & GUTTERIDGE, J.M.C. - Free radicals in biology and medicine. 2ed., Clarendon Press, Oxford, 1989.
- 05-MALVY, J.M.D.; LEBRANCHU, Y.; RICHARD, M.J.; ARNAUD, J.; FAVIER, A. - Oxidative metabolism and severe asthma in children. Clin. Chim. Acta, 218:117-20, 1993.
- 06-OWEN, S.; PEARSON, D.; O'DRISCOLI, R. - Evidence of free radical activity in asthma. New Engl. J. Med., 325(8):586-7, 1991. [Letters to the editor]
- 07-KOGI, K.; KONISHI, K.; SAITO, T. - Pharmacological and toxicological studies on domiodol. a new mucolytic agent and expectorant. Arzneim. Forsch./Drug Res., 33(9):1281-6, 1983.
- 08-CAMPOS, M.G. & CHURCH, M.K. - How useful are guinea pig models of asthma. Clin. Exper. Allergy, 22:665-6, 1992. [Editorial]
- 09-CONTI, M.; MORAND, P.C.; LEVILLAIN, P.; LEMONNIER, A. - Improved fluorometric determination of malonaldehyde. Clin. Chem., 37(7):1273-5, 1991
- 10-PERCARIO, S.; CAMARGO, C.X.; FELIPPE Jr., J. - Avaliação dos radicais livres pela dosagem da peroxidação lipídica: padronização da técnica. Congresso Brasileiro de Clínica Médica, II, 25 a 29 de setembro de 1993, São Paulo - SP. livro de resumos p.116.
- 11-PERCARIO, S. Dosagem das LDLs modificadas através da peroxidação lipídica: correlação com risco aterogênico. Arquivos Médicos, 13(49-52):07-09, 1993.

com a N-acetilcisteína (grupo C) tenham desenvolvido estes sintomas da doença, a sua manifestação clínica foi nitidamente mais suave que para os animais do grupo B. Em relação ao MDA, houve um aumento observado para os animais dos grupos B e C, quando comparados aos animais do grupo A. Ambos os grupos apresentaram valores de MDA significativamente maiores que os encontrados no grupo A ($p < 0,001$ para o grupo B e $p < 0,05$ para o grupo C). Paralelamente os valores encontrados para os animais do grupo tratado (C) foram significativamente menores que os encontrados para os animais do grupo B ($p < 0,001$). Os valores de MDA encontrados para todos os animais estão representados na tabela 1 e os valores médios de MDA para cada grupo se encontram na tabela 2.

Tabela 1

Valores de MDA (ng/ml) para os animais dos três grupos.

MDA (ng/ml)

Animal nº	Grupo A	Grupo B	Grupo C
01	196	894	426
02	374	721	494
03	296	801	398
04	322	643	207
05	356	716	406
06	238	794	544
07	163	1.013	372
08	522	900	463
09	418	644	491
10	279	708	390

Tabela 2

Valores médios de MDA para cada um dos três grupos.

GRUPO	MDA (ng/ml)
A	316 ± 107
B	783 ± 121
C	419 ± 93

Discussão

Como pudemos perceber, a utilização da N-acetilcisteína na dosagem de 20mg/Kg/dia foi suficiente para que houvesse a diminuição do aparecimento dos sinais clínicos da doença nos animais estudados, bem como nos valores de MDA, sugerindo que a condição clínica envolvida neste modelo animal esteja associada a eventos relacionados ao estresse oxidativo pro-

movido por radicais livres e que a utilização de substâncias antioxidantes, tais como a N-acetilcisteína, possa se constituir em uma das estratégias desta doença. O modelo animal de asma brônquica utilizado não corresponde à condição clínica dos pacientes portadores da doença, porém demonstra que, de alguma forma os radicais livres também possam estar envolvidos nesta situação. São necessários mais trabalhos científicos nesta área para que se possa estabelecer de maneira efetiva que o tratamento antioxidante seja benéfico nesta condição clínica.

Referências bibliográficas

- 01-FELIPPE Jr., J. & PERCARIO, S. - Radicais livres em medicina. Rev. Bras. Inflamação & Dor, 1(3):06-10, 1993.
- 02-CLUZEL, M.; DAMON, M.; CHANEZ, P.; BOUSQUET, J.; CRASTES de PAULET, A.; MICHEL, F.B.; GODARD, P. - Enhanced alveolar cell luminol-dependent chemiluminescence in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 80:195-201, 1987.
- 03-DEGENHART, H.J.; RAATGEEP, H.C.; NEIJENS, H.J.; KERREBJIN, K.F. - Oxygen radicals and their production by leucocytes from children with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Bul. Eur. Physiopathol. Respir., 22(7):100-3, 1986.
- 04-HALLIWELL, B. & GUTTERIDGE, J.M.C. - Free radicals in biology and medicine. 2ed., Clarendon Press, Oxford, 1989.
- 05-MALVY, J.M.D.; LEBRANCHU, Y.; RICHARD, M.J.; ARNAUD, J.; FAVIER, A. - Oxidative metabolism and severe asthma in children. Clin. Chim. Acta, 218:117-20, 1993.
- 06-OWEN, S.; PEARSON, D.; O'DRISCOLI, R. - Evidence of free radical activity in asthma. New Engl. J. Med., 325(8):586-7, 1991. [Letters to the editor]
- 07-KOGI, K.; KONISHI, K.; SAITO, T. - Pharmacological and toxicological studies on domiodol, a new mucolytic agent and expectorant. Arzneim. Forsch./Drug Res., 33(9):1281-6, 1983.
- 08-CAMPOS, M.G. & CHURCH, M.K. - How useful are guinea pig models of asthma. Clin. Exper. Allergy, 22:665-6, 1992. [Editorial]
- 09-CONTI, M.; MORAND, P.C.; LEVILLAIN, P.; LEMONNIER, A. - Improved fluorometric determination of malonaldehyde. Clin. Chem., 37(7):1273-5, 1991
- 10-PERCARIO, S.; CAMARGO, C.X.; FELIPPE Jr., J. - Avaliação dos radicais livres pela dosagem da peroxidação lipídica: padronização da técnica. Congresso Brasileiro de Clínica Médica, II, 25 a 29 de setembro de 1993, São Paulo - SP. livro de resumos p.116.
- 11-PERCARIO, S. Dosagem das LDLs modificadas através da peroxidação lipídica: correlação com risco aterogênico. Arquivos Médicos, 13(49-52):07-09, 1993.