



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**ASMA – Perfil de uma Patologia Crónica
Multifactorial. Processo Inflamatório e Abordagem
Farmacoterapêutica**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade do Algarve, por Aléxis Pedro Marcos, para
conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Faro, 2011



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**ASMA – Perfil de uma Patologia Crónica
Multifactorial. Processo Inflamatório e Abordagem
Farmacoterapêutica**

Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia da
Universidade do Algarve, por Aléxis Pedro Marcos, para conclusão do
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação do Prof. João Pedro Fidalgo
Rocha (FFUL)

Faro, 2011

AGRADECIMENTOS

A toda a minha a minha família, aos que estão e aos que já partiram e que desde a minha infância me acompanharam ao longo da vida.

À minha mãe, Zélia, por me ter ensinado o Caminho da rectidão e do bom senso, ao meu padrasto, Francisco e aos meus dois irmãos Micael e Édi, por todos os dias me darem as razões para me manter firme e perseverante.

À minha namorada, Célia que ao longo destes 5 anos de curso sempre seguiu a meu lado e me deu a força necessária para aqui chegar.

Ao meu orientador, Professor João Rocha, pela disponibilidade e ajuda no desenvolvimento e estruturação desta monografia.

Ao Doutor Ulisses Brito, que se disponibilizou para analisar criticamente este trabalho e me facultou vários materiais de estudo fundamental para a progressão do mesmo.

A todos os meus verdadeiros amigos, porque o são.

RESUMO

Fundamentado numa pesquisa bibliográfica exaustiva, o presente trabalho pretende identificar os vários fenótipos da asma que afectam a população, assim como os mecanismos celulares e moleculares que conduzem ao processo de inflamação crónica e de remodelação brônquica característicos desta patologia.

Hoje a terapêutica farmacológica da asma, encontra-se dirigida à prevenção de exacerbações pelo controlo da inflamação ou à reversibilidade da obstrução brônquica resultante das mesmas. Assim com a ambição de definir um tratamento mais eficiente que eventualmente leve à cura, vários imunomoduladores têm sido desenvolvidos, sobre os quais recairá alguma da atenção neste estudo.

Entre Março e Setembro de 2011, foi recolhida informação bibliográfica, recorrendo a livros, artigos e bases de dados online, procurando sempre as fontes com informação mais actual e fidedigna disponível.

Depois de investigados os vários intervenientes nos processos de inflamação e remodelação brônquicas e a forma como interagem entre si, avaliaram-se algumas das novas moléculas disponíveis para o tratamento da asma, actualmente em fase de ensaios clínicos. Alguns destes fármacos revelam-se promissores no tratamento de alguns fenótipos específico de asma.

Considerada uma doença bastante complexa e heterogénea, é agora perceptível que a asma, não é apenas determinada por uma resposta linfocitária Th2, mas reflecte antes uma constante mudança na resposta imunitária, que compreende uma complexa rede de sinais efectores e regulatórios entre as células estruturais e diversos leucócitos. Assim a contínua busca de novos tratamentos passará pela modulação conjunta de vários mediadores, com o objectivo de alterar algumas das redes de sinalização que em última análise conduzem à inflamação crónica.

Palavras Chave: Asma; Asma extrínseca; Citocinas; Hiperreactividade brônquica; Imunomoduladores; Inflamação crónica; Linfócitos Th2; Remodelação Brônquica

ABSTRACT

Based on an exhaustive bibliographic research, this work aims to identify the different asthma phenotypes which affect the main population, as well as, the cellular and molecular mechanisms underlying the inflammatory and airway remodeling processes, that commonly define this chronic disorder.

The current pharmacological approaches for asthma treatment lies on exacerbations prevention by inflammation control, and the reversibility of airflow obstruction. Therefore, aspiring for novel and more efficient therapies, several immunomodulators have been developed, which will be further discussed in this work.

From March to September of 2011, a bibliographic research was carried out, using books, reviews and original articles, as well as online databases. Always looking for the most actualized and reliable information available.

After a thorough investigation on the several intervenients of inflammatory and airway remodeling processes, and how they interact with each other, some of the newest available molecules, for asthma treatment, which are currently on clinical trials, were assessed. Some of these new approaches have revealed themselves very promising in the treatment of some specific asthma phenotypes.

Considered a highly heterogeneous, and complex disease, it is now clear that asthma is not only determined by a Th2 lymphocyte response, but instead reflects a constantly changing immune response that features complex regulatory and effector network between the microenvironment of structural cells and several leukocytes. Thus the continuous search for new treatments will rely on the concerted modulation of several mediators, aiming to disrupt some of the networks that ultimately lead to chronic inflammation.

Key Words: Airway Remodeling; Asthma; Bronchial hyperresponsiveness; Chronic Inflammation; Cytokines; Extrinsic Asthma; Immunomodulators; Th2 Lymphocytes

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE QUADROS.....	VII
LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS.....	VIII
I- INTRODUÇÃO	1
II-CORPO DO TEXTO	3
1 ASMA – Definição e Evolução Histórica do conceito.....	3
1.1 CATEGORIAS DA ASMA.....	5
1.1.1 Asma Extrínseca ou Atópica	6
1.1.2 Asma Intrínseca ou Não Atópica	7
1.1.3 Outras Categorias	7
2 ETIOLOGIA	9
2.1 FACTORES DO HOSPEDEIRO E ASMA DE INCIDÊNCIA NA INFÂNCIA.....	9
2.1.1 Atopia e Predisposição Genética.....	9
2.1.2 Hiperreactividade brônquica.....	10
2.1.3 Género e Etnia.....	11
2.2 FACTORES AMBIENTAIS E ASMA DE INCIDÊNCIA EM ADULTOS	12
2.2.1 Alergenos	12
2.2.2 Sensibilizadores Ocupacionais – Asma Ocupacional.....	13
2.2.3 Infecções	14
2.2.4 Fumo de Tabaco	15
3 EPIDEMIOLOGIA	17
3.1 PREVALÊNCIA	17
3.2 MORTALIDADE	19
3.3 MORBILIDADE	21
3.4 IMPACTO ECONÓMICO.....	22
4 MECANISMOS DA INFLAMAÇÃO NA ASMA	24
4.1 INFLAMAÇÃO	25
4.2 ASMA EXTRÍNSECA – RESPOSTA PRECOCE	27
4.2.1 IgE e Adenosina	28
4.2.2 Mastócitos.....	31
4.2.3 Mediadores Lipídicos.....	34
a) Prostanóides.....	34
b) Leucotrienos	36
c) FAP (Factor de Activação Plaquetar)	39

4.3 ASMA EXTRÍNSECA – RESPOSTA TARDIA	39
4.3.1 Macrófagos e Células Dendríticas	40
4.3.2 Células Epiteliais	44
4.3.3 Eosinófilos	46
4.3.4 Neutrófilos	48
4.3.5 Linfócitos	51
a) Células auxiliares Th1 e Th2	51
b) Citocinas	52
c) Factores de transcrição	55
d) Quimiocinas	56
e) Células Th-17 e T Regulatórias (T-Reg)	57
5 REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS	61
5.1 ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS VIAS AÉREAS	61
5.2 ANÁLISE DESCRITIVA DE REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS	62
5.3 MECANISMOS DA REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS	64
6 MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA	66
6.1 ABORDAGEM TERAPÊUTICA CLÁSSICA	66
6.1.1 Agentes Simpaticomiméticos (Agonistas dos Receptores β_2)	67
6.1.2 Metilxantinas	68
6.1.3 Agentes Anti-Muscarínicos	69
6.1.4 Corticosteróides	69
6.1.5 Cromoglicato de Sódio e Nedocromilo	70
6.1.6 Antagonistas dos Leucotrienos	71
6.1.7 Anti-corpos monoclonais anti-IgE (Omalizumabe)	71
6.2) NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	72
6.2.1 Estratégias direccionadas às células T	73
6.2.2 Estratégias Direccionadas às células Th2	73
a) IL-4	73
b) IL-13	74
c) Unidade receptorial comum a IL-4/IL-13	75
d) Factor de transcrição STAT-6	76
6.2.3 Estratégias Anti-Eosinófilos	77
6.2.4 Estratégias direccionadas a canais de membrana de K^+	78
6.2.5 Estratégias direccionadas aos Mastócitos	80
6.2.6 Outras direcções	80
a) Agonistas dos receptores nucleares PPAR- γ	80
b) Antagonistas da PGD2	81
III- CONCLUSÃO	82
IV-BIBLIOGRAFIA	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Mapa Mundial de Prevalência de Asma e Mapa Mundial da Taxa de Mortalidade da Asma (Mortes causadas por asma por cada 100.000 asmáticos)	20
Figura 2- Descrição esquemática dos eventos bioquímicos que levam à desgranulação e activação dos mastócitos, eosinófilos ou basófilos	30
Figura 3- Vias de oxidação do ácido araquidónico.]	36
Figura 4- Diferenciação das células T CD4 ⁺ sem fenótipo definido (células T naive) por acção das Células Dendríticas	42
Figura 5- Mecanismo de acção dos neutrófilos na inflamação crónica na Asma.....	50
Figura 6- Diagrama esquemático da transdução do sinal de IL-4 e IL-13 via STAT-6.	55
Figura 7- Interação entre as várias células intervenientes no processo inflamatório da asma	59
Figura 8 -Organização estrutural das vias aéreas.....	62
Figura 9 – Transcrição do sinal promovido pelas interleucinas IL-4 e IL-13 via STAT-6.....	76
Figura 10 - Efeito dos agonistas dos receptores PPAR- γ , em várias células existentes no pulmão.	81

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1- Prevalência de asma nas faixas etárias (6-7anos) e (13-14anos) em cinco cidades portuguesas – Dados recolhidos do questionário da terceira fase do estudo ISSAC	19
Quadro 2- Mediadores libertados pelos mastócitos quando ocorre a activação e desgranulação dos mesmos	322
Quadro 3- Mediadores intervenientes na resposta tardia da asma e sua principal função... Erro! Marcador não definido.	
Quadro 4- Alguns dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patogénios (PAMP), e receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a dano (DAMP) encontrados na superfície das células dendríticas	433

LISTA DE ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

5-LO	5-Lipoxigenase
ACh	Acetilcolina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIA	Asma Induzida por Aspirina
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclico
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
BALT	Bronchus-associated lymphoid tissue
BEAS2B	Immortalized human bronchial epithelial cell line
BLT1	Receptores de Alta Afinidade para LTB4
BLT2	Receptores de Baixa Afinidade para LTB4
CCL	Ligando de Receptores de Quimiocinas CC
CD	Células Dendríticas
COX	Cicloxigenase
CXCL	Ligando de Receptores de Quimiocinas CXC
CysLT	Cisteinilleucotrieno
DALYs	Disability-adjusted life years
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Dano
ECP	Proteína Catiónica dos Eosinófilos
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EDN	Neurotoxina Derivada dos Eosinófilos
EGFR	Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico
ENAP-78	Epithelial-neutrophil activating peptide 78
EpDRF	Factor de Relaxamento Derivado do Epitélio
FAP	Factor de Activação Plaquetar
FcεR-I	Receptor de membrana para IgE de Alta Afinidade
FcεR-II	Receptor de membrana para IgE de Baixa Afinidade
FGF	Factor de crescimento dos fibroblastos
FLAP	Proteína Activadora da 5-Lipoxigenase
FQE	Factor Quimiotático de Eosinófilos
G-CSF	Factor Estimulador de Colónias de Granulócitos
GATA-3	Trans-acting T-cell-specific transcription factor
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Factor Estimulador de Colónias de Granulócitos e Macrófagos
GMPc	Guanosina monofosfato cíclico
GRO-α	Growth regulated oncogene-alpha
HER-1	Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico
HRB	Hiperreatividade Brônquica
HPETE	Ácido hidroperoxi-eicosatetra-enóico
HPETE	Ácido hidroperoxi-eicosatetra-enóico
IgE	Imunoglobulina E
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IL	Interleucina
INE	Instituto Nacional de Estatística

INF- $\alpha/\beta/\gamma$	Interferão Alfa/Beta/Gama
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITAM	Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
LBA	Lavagem Broncoalveolar/Lavado Broncoalveolar
LR	Lâmina Reticular
LT	Leucotrieno
m-ARN	Ácido Ribonucleico mensageiro
M-CSF	Factor Estimulador de Colónias de Macrófagos
MBP	Major Basic Protein
MC	Mastócitos
MCP	Proteína quimio-atractora de monócitos
MDA5	Melanoma Differentiation-Associated Gene 5
MDC	Quimiocina derivada dos Macrófagos
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior
MMPs	Metaloproteinases
NFAT	Factor Nuclear de Células T Activadas
NGF	Factor de Crescimento Neuronal
NKT	Linfócitos T <i>Natural Killer</i>
NO	Monóxido de Azoto
NOD	Nucleotide Binding Oligomerization Domain
OVA	Ovalbumina
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patogénios
PD4	Fosfodiesterase 4
PD ₂₀	Provocative dose causing a 20% fall in FEV1
PDGF	Factor de crescimento derivado das Plaquetas
PEF	Débito Expiratório Máximo
PG	Prostaglandina
PIP	Fosfatidilinositol
PKA	Cinase A
PLA ₂	Fosfolipase A2
PPAR- γ	Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma Gama
QdVRS	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
RANTES	Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
RIG-1	Retinoid –acid-inducible gene I
RNA	Ácido Ribonucleico
RORc	RAR-related orphan receptor C
RV	Volume Residual
SCF	Factor de Crescimento de células estaminais
SO ₂	Dióxido de Enxofre
SRS	Slow Reacting Substance
SRS-A	Slow Reacting Substance of Anaphylaxis
STAT-6	signal transducers and activators of transcription
T-bet	T-box transcription factor
T-NK	Células T Natural-Killer
T-Reg	Linfócitos T Regulatórios
TARC	Thymus and activation regulated chemokine
TGF- β	Factor de Transformação de Crescimento β

Th-naive	Célula T auxiliar sem fenótipo definido
Th1	Linfócitos T auxiliares tipo 1
Th2	Linfócitos T auxiliares tipo 2
TIMPs	Tissue inhibitors of metalloproteases
TLR	Receptores do tipo Toll
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral α
TSLP	Linfopoiatina Estromal Tímica
UTEM	Unidade Trófica Epitélio-Mesenquimatosa
VC	Capacidade Vital
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular 1
VEF	Volume Expiratório Forçado
VEF-1	Volume Expiratório Máximo no primeiro segundo
VEGF	Factor de crescimento vascular endotelial
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

I- INTRODUÇÃO

A Asma trata-se de uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, definida por características clínicas, fisiológicas e patológicas vastamente documentadas. Segundo a *Organização Mundial de Saúde (OMS)*, cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo são afectadas por esta doença, sendo esta responsável por 250 milhares de mortes anuais. O custo da asma em *número de anos de vida ajustados em função da patologia (disability-adjusted life years - DALYs)* coloca-a na 22ª posição das doenças crónicas que atingem a população mundial ^[1]. No nosso país, os dados do *Instituto Nacional de Estatística (INE)* de 2005-2006, indicam que a prevalência da asma brônquica é de 5,5% correspondendo a cerca de 600.000 portugueses afectados ^[2].

Clinicamente a asma é caracterizada por episódios recorrentes de tosse, pieira, dispneia e compressão torácica particularmente durante a noite. A principal alteração fisiológica produzida, à parte da secreção de muco aumentada e hiperreactividade brônquica, corresponde à obstrução das vias aéreas que se traduz numa diminuição da capacidade expiratória do indivíduo afectado. Todavia esta obstrução é reversível na maioria dos casos recorrendo à utilização de medicação apropriada.

A característica patológica mais significativa é a inflamação que se verifica nas vias aéreas, caracterizada pela infiltração de um vasto role de células inflamatórias como os mastócitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos, linfócitos e seus mediadores no tecido brônquico ^{[3][4]}.

Apesar de classicamente reconhecida como uma doença dominada pela “designada” inflamação do tipo Th2, onde se verifica uma predominância dos linfócitos T auxiliares 2 e das várias *interleucinas (IL)*, IL-3, IL-4, IL-5 e quimiocinas por estes libertados, é todo um conjunto de eventos concertados pelos vários intervenientes que dá origem ao padrão inflamatório que hoje se conhece ^[5]. Decorrente do processo inflamatório, segue-se uma fase de regeneração dos tecidos afectados caracterizada por uma migração, maturação e diferenciação de várias células estruturais conhecida como remodelação das vias aéreas, que leva a uma alteração funcional do epitélio ^[6].

As características mais evidentes da mudança estrutural que se segue à inflamação, são a hipertrofia do músculo liso brônquico, hiperplasia das células caliciformes que leva a um aumento da quantidade de muco produzida e proliferação de vasos sanguíneos sob a influência de vários mediadores inflamatórios que conduzirão ao aumento da espessura e fibrose da parede alveolar ^[7] ^[8].

Várias formas de asma têm sido identificadas. A asma extrínseca ou atópica, que se refere ao maior grupo de indivíduos afectados (70%), resulta da inalação de antigénios usualmente presentes no ar (pólen, pelos de animais, partículas de ácaros), levando a reacções de hipersensibilidade mediadas por *Imunoglobulinas E* (IgE) e células Th2 ^[9] A asma intrínseca ou não atópica corresponde a 30% dos asmáticos e deve-se a estímulos não imunitários como a aspirina, infecções pulmonares causadas por vírus, frio, stress, exercício ou inalação de compostos irritantes ^[10].

Várias são as alternativas farmacoterapêuticas disponíveis para o tratamento da asma. Estas vão desde o uso de corticosteróides como agentes preventivos até ao uso de agonistas dos receptores adrenérgicos β_2 com acção broncodilatadora nas exacerbações. Tratando-se a asma de uma patologia crónica, a cura ainda não está ao nosso alcance. No entanto novas descobertas sobre o funcionamento de vários intervenientes na inflamação têm potenciado o aparecimento de novos imunomoduladores com resultados promissores no tratamento desta patologia ^[11].

Tendo em conta estas noções, neste trabalho de investigação bibliográfica, procuro identificar as várias manifestações da asma e suas eventuais causas, assim como compreender a evolução da patologia no mundo confrontando dados epidemiológicos. O objectivo principal, é porém a identificação e compreensão do papel, dos vários intervenientes no processo inflamatório e no processo de remodelação brônquico característicos da asma. Por último irei referir algumas das moléculas actualmente em desenvolvimento para o tratamento desta doença que se revela tão complexa.

II-CORPO DO TEXTO

1 ASMA – Definição e Evolução Histórica do conceito

Qualquer definição que possa aqui apresentar poderá revelar-se redutora, para resumir uma patologia tão complexa como a Asma. De certa forma, ainda não se chegou a um consenso para definir este termo. Assim tentarei compilar da melhor forma, algumas das várias definições (descrições clínicas) que surgiram durante a história e que permitiram chegar à descrição vigente nos nossos dias.

O Termo actual para a asma provém de uma palavra grega que deriva do verbo “aazein”, que significa exalar ofegantemente. As primeiras provas da sua existência provêm do Egipto e datam de 1550 a.C. O *Papiro de Ebbers*, descoberto em 1870 encerra mais de setecentas formulações farmacêuticas escritas em hieróglifos, entre elas encontra-se uma direccionada para o combate de afecções pulmonares (provavelmente asma), consistindo numa mistura de ervas que deveria ser aquecida em cima de um ladrilho, para que o afectado pudesse inalar os seus vapores ^[12].

A primeira descrição da asma como patologia, é geralmente atribuída a Moses Maimonides (1135-1204). Médico chefe da corte de Saladino, escreveu várias obras sobre variados temas incluindo filosofia, religião, astronomia e medicina. Das variadas obras, o seu Tratado sobre Asma ou “*Treatise on Asthma*” introduziu ideias bastante avançadas para a altura. No capítulo X diz: “As doenças são específicas de um indivíduo e por isso devem ser tratadas como tal...Deve ser o paciente e não a doença o objecto do tratamento médico”. Avança ainda: “O ar puro é mais importante que a comida” seguindo-se um discurso de como o ar da cidade e de áreas em construção pode ser prejudicial para a patologia, e como a vida nos subúrbios é vantajosa ^[13].

Thomas E. Willis (1621-1675), mais conhecido pela descrição da rede de aporte de sangue arterial ao cérebro (Polígono de Willis) foi o primeiro a reconhecer que se tratava de uma doença brônquica, em que ocorria “constrição do brônquio” ^[14].

John Floyer (1649-1645), formado em medicina no colégio de Queens em Oxford, foi um dos pioneiros no estudo da asma. Em 1698 escreve uma das suas grandes obras: *“Treatise of the Asthma”*. Sendo ele próprio portador da doença descreveu-a de forma peculiar com muitas das influências da medicina galénica praticada na altura. No tratado de 208 páginas classifica os vários tipos de asma “asma contínua, convulsiva ou periódica” caracterizando qualitativamente os ataques de asma: “Os pulmões ficam rígidos, duros ou insuflados...o asmático parece ficar com a respiração presa, e sibila mais quando se aproxima a noite...o diafragma perde a capacidade de se contrair...músculos que servem para uma inspiração profunda, entram em acção, elevando o peito e ombros de forma a aumentar o volume da cavidade respiratória”. Avança ainda, aquelas que considera as principais causas da asma “ o ar, a dieta, o exercício, as paixões... os asmáticos terão que se abster da ira e de gritar”, assim como medidas preventivas e de tratamento para a doença ^[15].

Em 1868 surge a primeira descrição da doença baseada em estudos clínicos por Henry Salter (1823–1871), com o título *“On Asthma, It’s Pathology and Treatment”*. Considerada uma das melhores obras sobre o tema do séc. XIX, foi baseada no estudo de centenas de casos e no seu próprio, visto ter sofrido da doença na sua infância. Salter descreve a patologia como: “Ataque de dispneia de carácter peculiar, geralmente periódico com intervalos de respiração saudável entre os ataques”^[16].

Contrariou a ideia do uso de opióides na indução do sono, quando se defendia que este seria benéfico para o tratamento da asma e defendia a ingestão de café forte durante um ataque, sendo assim um dos primeiros a advogar a utilização de xantinas no tratamento desta situação clínica: “Um dos mais comuns e mais reputados remédios para a asma...que em muitos casos é mais eficiente que qualquer outro, é o café forte”. Foi ainda um dos primeiros defensores da utilização de anti-muscarínicos: “Se tivesse que dizer o que me parece ser a peculiar excelência da *Belladonna* como sedativo na asma, diria que consiste no seu poder de diminuir a irritabilidade reflexa” ^[17]

A entrada no século XX foi determinante para uma série de descobertas que viriam a revolucionar o mundo científico. Estas seguiram-se a um ritmo alucinante até aos dias de hoje, sendo várias as definições que surgiram e ganharam terreno em determinado período.

Em 1959, no “*CIBA Foundation Guest Symposium*” a asma é descrita com “Obstrução generalizada das vias aéreas que variam de calibre em curtos períodos de tempo, de forma espontânea ou em resposta à terapêutica”. Definição que se mantém até 1962, onde a *American Thoracic Society* propõe: “doença caracterizada por aumento da resposta das vias aéreas a vários estímulos, que varia de gravidade espontaneamente ou em resposta ao tratamento. Mais tarde em 1987 a mesma instituição inclui na sua definição de asma, a existência de infiltração na mucosa e submucosa de células inflamatórias ^[3].

É já em 1995 que o projecto “*Global Initiative for Asthma*” (GINA) descreve a asma como doença inflamatória crónica das vias aéreas. Completando esta ideia encontra-se a definição feita em 1997 e que se manteve até à edição de 2007 pelo *National Institutes of Health, Expert Panel Report 3 (EPR3) - Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Aqui a asma é definida como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas de etiologia desconhecida, na qual várias células e elementos celulares desempenham um papel importante, em particular os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos e células epiteliais ^[18].

1.1 CATEGORIAS DA ASMA

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas de etiologia desconhecida caracterizada por uma *triade de eventos*:

- Episódios recorrentes de obstrução reversível das vias aéreas (dificuldades expiratórias), resultantes da exposição a alérgenos, exercício, tratamento ou de origem idiopática.
- Broncoconstrição, hipertrofia e hiperreactividade das células musculares lisas dos brônquios
- Inflamação crónica das vias aéreas onde participam várias células e elementos celulares tais como os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, neutrófilos e células epiteliais ^[10].

A este conjunto de eventos, é oportuno adicionar a “remodelação tecidual” que ocorre ao nível do epitélio respiratório após a ocorrência de um ataque. Sabe-se que a qualquer processo inflamatório, que cause desorganização das estruturas tecidulares segue-se um outro de regeneração. É este processo de remodelação, tão importante para a evolução da patologia que irá merecer destaque mais adiante.

Assim em resultado deste conjunto de acontecimentos, temos aquele que pode ser considerado o quadro sintomatológico geral de um doente asmático que se caracteriza por episódios de tosse, dispneia, sibilos, aperto no peito e falta de ar principalmente durante a noite, e nas primeiras horas da manhã.

Contudo seria redutor colocar todos os pacientes com este tipo de sintomas num único grupo. A asma brônquica, sendo uma doença tão heterogénea, despoletada por um grande número de agentes tão variáveis é actualmente impossível de atingir uma classificação universal. No entanto entende-se a utilidade, de nos podermos referir a um grupo de pacientes asmáticos definidos por uma série de critérios de vários tipos que lhes sejam únicos.

1.1.1 Asma Extrínseca ou Atópica

Foi no início do século XX que se descobriu que alguns asmáticos desenvolviam uma reacção cutânea imediata caracterizada por formação de edema e eritema, quando um alérgeno era injectado sob a pele. Esta reacção foi descrita como “atópica”, sendo o termo aplicado na classificação deste tipo de asma.

Esta classificação refere-se ao maior grupo de indivíduos afectados, correspondendo a 70% da totalidade dos casos. Nestes, a inalação de antigénios “extrínsecos” usualmente presentes no ar (pólen, pelos de animais, partículas de ácaros), leva a reacções de hipersensibilidade mediadas por IgE e células Th2. A susceptibilidade destes indivíduos para a produção de anticorpos IgE como resultado da exposição a agentes ambientais é presumivelmente genética ^[9].

1.1.2 Asma Intrínseca ou Não Atópica

Alguns pacientes apresentam todas as características que definem a asma, no entanto não apresentam qualquer evidência de uma reacção de hipersensibilidade típica envolvendo IgE. Estes casos são classificados como criptogénicos ou de causa desconhecida. Dentro deles existe um grupo que se distingue por uma série de critérios que lhe são específicos: testes de reactividade cutânea negativos, níveis normais de IgE total, incidência não sazonal, possibilidade de incidência em qualquer idade (preferencialmente idade adulta) sem sintomas respiratórios prévios, em alguns casos verifica-se uma alta concentração de eosinófilos no sangue e nas secreções brônquicas e uma resposta insatisfatória à terapêutica com corticosteróides^[9].

Neste grupo inserem-se os restantes pacientes asmáticos correspondendo a 30% dos casos. Estes casos “intrínsecos” ou não-atópicos devem-se a estímulos não imunitários como a aspirina, infecções pulmonares causadas por vírus, frio, stress, exercício, inalação de compostos irritantes^[10].

Os mecanismos de inflamação são similares, mas não os mesmos que na asma atópica. Muitas das vezes a asma intrínseca é erroneamente confundida com o termo “late onset asthma” ou asma de incidência tardia (incidência na idade adulta). No breve comentário que Ayres faz sobre os vários sub-tipos de asma afirma “ O termo asma de incidência tardia é muito utilizado mas mal definido, o maior factor de confundimento para os clínicos prende-se na diferença entre a verdadeira asma de incidência tardia, e a asma que é tardiamente reconhecida ou detectada”^[19].

Do ponto de vista da fisiopatologia esta é uma classificação que se adequa, no entanto na prática clínica nem sempre é possível classificar a asma.

1.1.3 Outras Categorias

Novas classificações para a asma têm surgido. No entanto a falta de critérios e consenso é evidente, visto que a classificação feita contém muitas das vezes características de uma outra já existente.

Muitos livros e autores de artigos de investigação utilizam termos como “asma induzida pelo exercício”, ou “asma ocupacional”. Na verdade vários pacientes com asma poderão experimentar episódios de dificuldade respiratória dependendo da profissão que exerçam, ou aquando da realização de exercício. No entanto quanto à origem dos sintomas, a maioria dos indivíduos poderá ser facilmente englobada num dos grupos previamente apresentados (asma intrínseca ou asma extrínseca).

“Assim o termo “asma”, sem qualquer outra classificação, deve referir-se apenas a variações na resistência ao fluxo de ar, sem referência à possível causa.” [9].

2 ETIOLOGIA

Até aos dias de hoje ainda não se sabe ao certo como, e a razão pela qual um determinado indivíduo adquire a doença. Sabe-se no entanto que a doença tende a surgir em diferentes idades e em circunstâncias diversas existindo diversos factores que poderão conferir protecção ou predispor o indivíduo à doença.

Vários factores de risco podendo ser referidos como factores do hospedeiro foram identificados. Estes poderão protegê-lo ou aumentar a sua propensão de vir a desenvolver asma. São também relevantes os factores ambientais que influenciam a susceptibilidade para o desenvolvimento da asma em indivíduos já predispostos, precipitam ataques ou fazem com que os sintomas persistam.

2.1 FACTORES DO HOSPEDEIRO E ASMA DE INCIDÊNCIA NA INFÂNCIA

Muitos são os factores influentes no aparecimento da doença em idades precoces. Geralmente são as características do próprio indivíduo (factores do hospedeiro) que determinam a maior ou menor susceptibilidade de vir a desenvolver asma. Factores do hospedeiro incluem predisposição genética para o desenvolvimento de asma e atopia, hiperreactividade brônquica, género e etnia.

2.1.1 Atopia e Predisposição Genética

A asma com incidência na infância é normalmente associada a atopia (asma extrínseca), que se trata da predisposição genética para a formação de imunoglobulinas IgE como resposta a aero-alergenos. ^[18].

Em países desenvolvidos a atopia pode ser encontrada em 40-50% da população, no entanto apenas parte destes casos de atopia evolui para asma.

Indivíduos atópicos que desenvolvem asma, sofrem normalmente de outras doenças atópicas como rinite alérgica e eczema e têm frequentemente um historial familiar de asma ou alergias a pólen, ácaros, bolores ou animais domésticos ^[7].

A propensão genética a respostas atópicas tem sido associada a vários loci. Um locus no cromossoma 5q encontra-se ligado à região que codifica uma variedade de citocinas incluindo IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e *factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos* (GM-CSF). Um segundo locus encontra-se no cromossoma 11q e está ligado à região que codifica a cadeia β de alta afinidade do receptor IgE existente nos linfócitos B e no complexo CD3 dos linfócitos T. É de salientar que a atopia hereditária é multigénica e outros loci poderão estar envolvidos ^[20].

2.1.2 Hiperreactividade brônquica

A hiperreactividade brônquica corresponde a um estado, no qual ocorre estreitamento das vias aéreas em resposta a estímulos broncoconstritores provocatórios como a histamina, metacolina, dióxido de enxofre (SO₂) ou a estímulos físicos como o exercício. Sabe-se actualmente que a hiperreactividade brônquica em resposta à inalação de histamina constitui um factor de risco para vir a desenvolver asma ^[21].

Este parâmetro sendo específico da actividade brônquica tem-se tornado objecto essencial na distinção entre a asma e casos de patologias relacionadas com as vias aéreas superiores como a rinite alérgica ^[22]. Como várias das condições que caracterizam a asma, esta possui uma componente hereditária e está intimamente ligada aos níveis séricos de IgE e à inflamação. O gene que regula a hiperreactividade brônquica localiza-se perto do locus que regula os níveis séricos de IgE no cromossoma 5q ^[23].

A excessiva constrição do músculo liso parece determinar este parâmetro, contudo as alterações que caracterizam este estado de instabilidade das vias aéreas parecem abranger outras estruturas do epitélio assim como os vasos sanguíneos, células secretoras de muco e as terminações nervosas ^[3]. A obstrução brônquica que muitas vezes se segue a este fenómeno de hiperreactividade parece ser determinada por um mecanismo independente, indicando a complexa fisiopatologia que compreende a resposta de indivíduos asmáticos a estímulos broncoconstritores ^{[22] [24]}.

2.1.3 Género e Etnia

Outros dos factores do hospedeiro que poderão determinar a maior ou menor apetência para o desenvolvimento de asma são o género e a etnia.

Como é citado no relatório da GINA de 2002 e 2010 a asma com incidência na infância parece ser mais prevalente em rapazes do que em raparigas, provavelmente por estes possuírem vias aéreas mais estreitas, assim como um tónus muscular e níveis de IgE mais elevados. Esta diferença desaparece a partir dos 10 anos quando a razão diâmetro/comprimento das vias aéreas se iguala nos dois sexos. Após a puberdade e na idade adulta, este painel é invertido, sendo as mulheres as mais afectadas ^[4] ^[23].

As diferenças de incidência de asma que se verificam ao nível das diferentes etnias, recaem essencialmente pelas diferenças sócio-económicas existentes. Enquanto que na Austrália e Reino Unido a prevalência de dificuldades respiratórias entre caucasianos e africanos é a mesma, nos EUA isto já não se verifica sendo os indivíduos de raça negra e hispânicos aqueles que apresentam maior prevalência de episódios de respiração sibilante. Esta diferença parece ser o resultado das diferenças sócio-económicas encontradas entre os vários grupos, onde os dos pais com menos recursos têm maiores dificuldades em lidar com os problemas que advêm da patologia, não tendo a mesma capacidade proporcionar aos seus filhos os melhores cuidados de saúde ^[25] ^[26]. No entanto outros estudos, comprovam a existência de uma maior prevalência da patologia em indivíduos de raça negra independentemente dos rendimentos destas famílias ^[27].

2.2 FACTORES AMBIENTAIS E ASMA DE INCIDÊNCIA EM ADULTOS

A asma com incidência nos adultos também pode ser associada a atopia, mas o que se verifica nestes casos, é que muitos dos adultos têm um historial familiar negativo. A maioria destes casos são “intrínsecos” ou não-atópicos. Alguns destes pacientes poderão apresentar pólipos nasais, hipersensibilidade à aspirina ou sinusite ^[18].

A exposição a factores externos (químicos; serradura; farinha de trigo) no local de trabalho que podem levar a inflamação das vias aéreas é determinante para o aparecimento de vários casos de asma na população adulta. Estes são os casos conhecidos de Asma Ocupacional ^[18].

Quanto aos factores ambientais, são as proteínas com actividade de protease os alergenos que normalmente levam à sensibilização. Como exemplos temos os alergenos derivados de ácaros, pelos de cão e gato, baratas, roedores e pólenes de ervas ou árvores ^[7].

Outros dos factores que poderão aumentar a predisposição do indivíduo para o desenvolvimento da doença poderão ser o baixo peso à nascença ^{[28] [29]}, exposição ao fumo do tabaco ^[30] ou a poluentes ambientais.

2.2.1 Alergenos

Apesar dos vários alergenos serem bem conhecidos como causa de exacerbações de asma, o seu papel no desenvolvimento da doença ainda não está bem esclarecido. Para alguns alergenos, como aqueles que são derivados de ácaros e baratas, a prevalência de sensibilização parece estar correlacionada directamente com a exposição. Pelo contrário em relação aos animais domésticos como cães e gatos os dados indicam que uma exposição a estes factores desde a infância poderá conferir um efeito protector contra o desenvolvimento de alergia e asma ^{[31] [32]}. Contudo este assunto permanece por esclarecer visto que existem estudos que sugerem que a exposição a estes alergenos poderá aumentar o risco de sensibilização. ^{[4] [33]}.

2.2.2 Sensibilizadores Ocupacionais – Asma Ocupacional

Uma das causas avançadas para o aparecimento de asma nos adultos, prende-se com a exposição a alérgenos provenientes do seu local de trabalho. Estes casos comprovados são conhecidos como asma ocupacional e algumas das actividades de maior risco incluem agricultura, pintura, trabalho de limpeza, fabrico de plásticos, carpintaria e fabrico de pão ^[4]. Nestes casos decorre usualmente um período de tempo que vai desde dias até anos para o aparecimento dos primeiros sintomas, sendo notavelmente mais visíveis durante a semana de trabalho e tendem a desaparecer em período de férias ou nos fins-de-semana. A remoção do agente sensibilizante pode levar à remissão da asma, no entanto a sensibilização pode ser permanente ^[34].

Nos países industrializados os alérgenos (sensibilizadores ocupacionais) são responsáveis por 1 em 10 casos de asma em adultos, incluindo novos casos da doença ou reactivação de uma asma pré-existente ^[35].

Mais de 300 substâncias foram associadas a casos de asma ocupacional ^[36]. Estas substâncias são normalmente, classificadas quanto ao seu tamanho molecular. Entre elas incluem-se moléculas de baixo peso molecular altamente reactivas como os isocianatos ou sais de platina e produtos biológicos complexos que estimulam a produção de IgE como a farinha de trigo, o pó de café ou a serradura ^[4].

A maioria dos compostos de alto peso molecular (≥ 5000 daltons), induzem sensibilização e exacerbações de asma através da produção de anticorpos IgE, por mecanismos semelhantes aos dos alérgenos. Alguns compostos de baixo peso molecular (< 5000 daltons) como os anidridos de ácido e sais de platina funcionam como haptenos, induzindo a produção de anticorpos IgE específicos ao se combinarem com uma proteína de maior peso molecular. Esta reacção específica entre o antígeno e IgE leva a uma cascata de eventos responsável pela activação de células inflamatórias ^[37].

2.2.3 Infecções

As infecções respiratórias têm uma relação complexa com a asma. Tais infecções contraídas na infância parecem estar associadas tanto a um aumento como a uma diminuição do risco para o desenvolvimento de asma ^[38].

Os vírus que se encontram associados a maior número de exacerbações de asma são o Rhinovírus e o Coronavírus, no entanto durante a infância é a infecção por *Vírus Sincicial Respiratório* (VSR) aquela que parece ser determinante para o aparecimento de asma na vida adulta ^[39] ^[40]. Existem provas que crianças com bronquiolite despoletada por VSR têm um comprometimento da imunidade tipo 1 (Th1) e um aumento da imunidade tipo 2 (Th2), colocando-as em risco de desenvolverem sensibilização alérgica e desenvolvimento de infecções no trato respiratório. Da mesma forma estas crianças ficarão em risco de desenvolver asma mais tarde na vida quando re-expostas a alérgenos ou infecções virais ^[23].

Por outro lado, existem evidências que indicam que certas infecções respiratórias na infância, incluindo sarampo ^[41] e até VSR poderão proteger o indivíduo de vir a desenvolver asma ^[42]. Segundo Stein R.T. et al. a infecção das vias respiratórias inferiores numa fase precoce da infância (até aos 6 anos) com VSR aumenta o risco de desenvolver respiração sibilante, no entanto a partir dos 13 anos, crianças que haviam sido infectadas por este vírus apresentavam menores valores de *volume expiratório forçado* (VEF) indicando a inexistência de qualquer associação entre a infecção de VSR e subsequente atopia ^[43].

Outra hipótese que se põe para o aparecimento de casos de asma nos países ocidentais é a “**hipótese da higiene**”. Segundo esta teoria crianças que sejam expostas às infecções típicas da idade têm uma activação das células Th1, o que leva a um balanço mais equilibrado das células Th1 e Th2 e as citocinas que estas produzem. Desta forma o desenvolvimento do sistema imunitário da criança dá-se através de um processo “não-alérgico” o que conduzirá a um menor risco de desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas no futuro. Por outro lado a contínua utilização de agentes antimicrobianos, e o ambiente urbano levam a que a resposta imunitária seja permanentemente mediada por células Th2 o que favorece o aparecimento de asma ^[4]^[18]^[23]. Um outro estudo comprova que a frequência de infâncias por parte das

crianças tem um efeito protector contra o aparecimento da respiração sibilante o que vai de encontro ao conceito da hipótese da higiene ^[44].

Apesar da hipótese da higiene continuar a ser investigada, uma outra teoria tem sido citada. Num recente estudo avançado por cientistas japoneses é ponderada a “**hipótese da programação intra-uterina**” onde a imunomodulação materna adquirida ao longo das várias gravidezes poderá ser transmitida ao feto. Assim e não descurando a hipótese da higiene, ambas podem explicar o facto de determinado indivíduo com irmãos mais velhos, que teoricamente estaria em maior risco de contrair infecções, gozar de uma maior protecção contra o desenvolvimento de doenças alérgicas incluindo a asma numa fase posterior da vida ^[4] ^[45]. O papel relativo das infecções bacterianas ou parasitárias no desenvolvimento de asma na idade adulta ainda permanece por esclarecer visto que o aparecimento de resultados contraditórios é visível ^[46].

2.2.4 Fumo de Tabaco

Além da nicotina, o fumo de tabaco, produz mais de 6000 compostos incluindo uma vasta mistura de gases tóxicos ^[47]. A evidência clínica dos malefícios deste factor encontra-se vastamente documentada numa série de artigos científicos. Na Polónia a exposição a vários poluentes atmosféricos incluindo o tabaco, provaram ser factores ambientais de grande relevância no aparecimento de problemas de saúde nas crianças residentes em áreas urbanas e densamente povoadas ^[44].

Fumar durante a gravidez aumenta a probabilidade de mal formações fetais assim como o risco deste vir a desenvolver asma ou outros problemas respiratórios durante a infância. Na mulher grávida, o fumo de tabaco também mostrou ser determinante para um aumento do risco desta vir a desenvolver complicações de saúde como enfarte do miocárdio, trombose venosa profunda e embolia pulmonar ^[48].

Em animais com asma induzida foi comprovada a associação entre o fumo de tabaco e o aumento na proliferação das células musculares lisas dos brônquios. Esta proliferação trata-se de um factor crucial para a remodelação das vias aéreas, uma das características da fisiopatologia da asma brônquica ^[49].

O fumo de tabaco também mostrou ser um factor importante para o aparecimento de resistência ao tratamento com corticosteróides em fumadores. A interacção entre o fumo de tabaco e o fármaco, altera o perfil de deposição dos corticosteróides, levando a ineficácia terapêutica ^[50].

Para comprovar o efeito benéfico de um controlo mais restrito deste factor, podemos verificar os resultados de estudos realizados em zonas onde foi introduzida a lei anti-tabaco. A introdução desta lei em espaços públicos na Escócia, mostrou ser eficiente na redução de hospitalizações de crianças com asma, assim como na redução de sintomas respiratórios por parte dos trabalhadores desses locais ^[51].

Em suma, o fumo de tabaco está ligado a um declínio da função respiratória em indivíduos asmáticos, potencia ataques de asma mais severos, reduz a resposta ao tratamento com glucocorticóides, parece ser um factor que potencia a incidência de asma em crianças e afecta tanto a grávida como o feto durante a gestação. Desta forma é do interesse comum um melhor controlo deste poluente com o objectivo de potenciar a saúde pública.

Para além dos factores enumerados (Alergenos, Sensibilizadores ocupacionais, Infecções e Fumo de Tabaco), factores como a obesidade, utilização de *anti-inflamatórios não esteróides* (AINEs) como a aspirina, baixo nível sócio-económico e exposição a poluição ambiental nas grandes cidades poderão constituir factores de risco para o aparecimento ou desenvolvimento da doença na sua vertente “intrínseca” ^[4].

3 EPIDEMIOLOGIA

3.1 PREVALÊNCIA

Como foi referido no capítulo anterior, vários são os factores de risco para o aparecimento da patologia. Efectivamente podemos afirmar que a susceptibilidade genética e a vulnerabilidade do indivíduo aliada a uma exposição a factores ambientais prejudiciais, podem potenciar o surgimento de asma.

A asma brônquica é uma das doenças crónicas mais frequentes a nível mundial e estima-se que afecte actualmente cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Tem aumentado em prevalência ao longo dos últimos 40 anos em paralelo com o surgimento de alergias e casos de atopia, especialmente nos países ditos industrializados. Com a projecção do aumento da população de 45% para 59% em 2025 nas zonas urbanas, é bastante provável que os casos de asma venham a aumentar, assim com o número de internamento e custos no tratamento que daí advêm. Prevê-se que nas próximas duas décadas ocorra um crescimento acentuado do número de pessoas com asma em todo o mundo, podendo chegar aos 100 milhões em 2025 ^{[1][4][52]}.

Actualmente a prevalência parece estar a estabilizar nos países ditos industrializados, com 10-12% dos adultos e 15% das crianças afectadas por asma ^[7]. No entanto verifica-se um aumento da mesma em países do continente Africano, América Latina e Ásia indicando uma expansão global da doença ^[4].

Dois estudos de relevo têm avaliado a prevalência da asma no mundo. Para adultos foi feito o *European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)* que permite comparações de vários parâmetros como a hiperreactividade brônquica, atopia e sintomas de asma entre várias populações. Para crianças é o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* que melhor tem avaliado a evolução da prevalência da doença. Neste estudo é possível estabelecer comparações entre hiperreactividade brônquica, função pulmonar, variabilidade no pico expiratório e atopia ^{[1][53]}.

A terceira fase do estudo ISAAC (realizada entre 2001-03) que envolveu mais de 100 países e 2 milhões de crianças, permitiu aferir resultados em diferentes áreas do mundo assim como do nosso país, quanto á prevalência de asma e outros eventos relacionados com a doença como respiração sibilante ou outras patologias de origem alérgica (eczema, rinite alérgica). Este estudo verificou uma prevalência que variava entre 4,1 e 32,1%, em diversos países, em crianças entre os 6 e os 7 anos, e uma prevalência que variava entre 4,4 e 32,4% em crianças entre os 13 e os 14 anos ^[54].

Em Portugal vários foram os centros urbanos analisados. Em crianças entre os 6 e os 7 anos foi no Funchal com 14,2% que se verificou maior prevalência de asma, contrastando com os 7,8% registados em Lisboa. Em criança entre os 13-14 anos verificou-se uma prevalência de 15,6% em Lisboa e 15,1% no Porto, sendo Coimbra a cidade analisada com menor prevalência (12,2%) ^[55] (**quadro1**).

Um artigo mais recente (2008) da autoria de Helena Falcão e colegas, revela uma estabilização, ou mesmo uma diminuição da prevalência dos sintomas nos jovens da cidade do Porto, tendo em conta os resultados do ISAAC em 2002. A prevalência de asma durante a vida revelada neste estudo foi de 11,9% ^[56].

No nosso país assim como em vários dos países da união europeia, os valores da incidência da asma parecem diminuir na idade adulta. Os dados do INE de 2005-2006, indicam que a prevalência da asma brônquica no nosso país é de cerca de 5,5% (cerca de 600.000 portugueses) ^[2], contrastando como os 4,8% propostos pela GINA e OMS em 2003 ^[52].

Os resultados obtidos até à data por este estudo (ISAAC), mostram que estas doenças e em específico a asma estão a aumentar em países em desenvolvimento e terão pouca relação com a presença de alergias ^[57].

Na segunda fase do estudo ECRHS, que se iniciou em 2000 e que contou com a participação de 45 países da Europa verificou-se uma prevalência de asma de 4,5% em adultos com idades compreendidas entre os 20-44 anos ^{[54][58]}.

Quadro 1 - Prevalência de asma nas faixas etárias (6-7anos) e (13-14anos) em cinco cidades portuguesas – Dados recolhidos do questionário da terceira fase do estudo ISSAC [55].

Cidade	Faixa etária	Nº Participantes	Nº Participantes com asma persistente	Prevalência de Asma
Coimbra	13-14 anos	1117	144	12.2%
Funchal	6-7 anos	1819	259	14.2%
	13-14 anos	3161	479	15.2%
Lisboa	6-7 anos	2477	194	7.8%
	13-14 anos	3024	472	15.6%
Portimão	6-7 anos	1069	52	4.9%
	13-14 anos	1109	138	12.4%
Porto	6-7 anos	2464	247	10%
	13-14 anos	3336	504	15.1%

No Reino Unido, um estudo de 2004, relata a existência de uma elevada prevalência da doença, apoiando os dados da OMS que tem esta como a região da Europa onde a prevalência de asma é a mais elevada. Cerca de 5,2 milhões de britânicos são portadores da patologia; 700.000 são indivíduos com idade acima dos 65 anos, enquanto 590.000 são jovens e crianças com idade inferior a 19 anos. Na infância o sexo masculino é o mais afectado (54% das crianças com asma são rapazes), na idade adulta ocorre inversão da tendência sendo as mulheres as mais afectadas, correspondendo a 60% dos adultos com asma ^[59].

3.2 MORTALIDADE

Estima-se que anualmente ocorram cerca de 250.000 fatalidades em todo mundo devido à asma, sem existir uma relação directa com a prevalência da doença ^[1]. Muitas dessas mortes poderiam ser evitáveis, se o acesso à medicação e às unidades de cuidados de saúde (hospitais, centros de saúde) fosse facultado de igual forma em

todo o globo. Desta forma países como México, Colômbia, África do Sul, Rússia e China que contam com uma prevalência moderada da doença, apresentam os índices de mortalidade mais elevados, onde cerca de 10 em cada 100.000 asmáticos morre vítima da patologia (**figura 1**)^[1].

Na Europa, as taxas de mortalidade por asma permanecem baixas quando comparadas com as de outras partes do mundo. Os dados variam entre os 20,8 óbitos por cada 100.000 asmáticos na Albânia e os 1,6 verificados na Finlândia. À data destes estudos elaborados pela OMS e GINA, verificava-se que em Portugal 6,9 asmáticos em cada 100.000 acabariam por sucumbir à doença^{[1][52]}.

Os mesmos estudos indicam-nos que nos Estados Unidos 5,2 dos 100.000 asmáticos acabam por morrer, porém outros dados comprovam que a taxa de mortalidade por asma neste país diminuiu ao longo do século XXI. Verificou-se uma redução de 5637 mortes em 1995 para 3816 mortes em 2004 de acordo com os dados publicados pelos “Centers for Disease Control and Prevention”^[60].

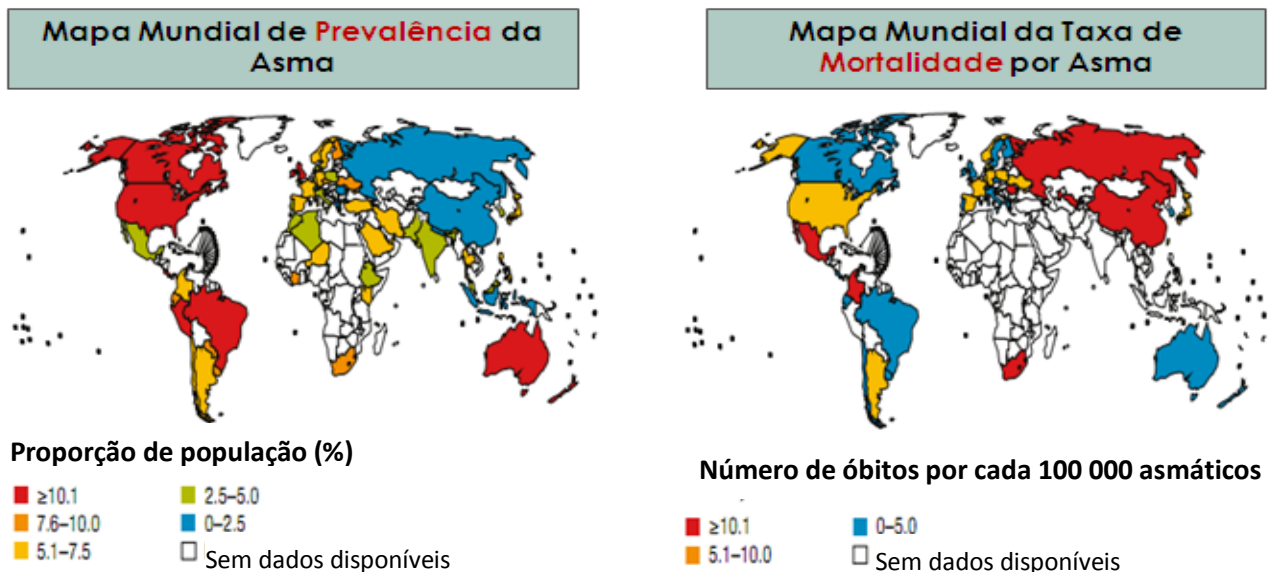


Figura 1 - Mapa Mundial de Prevalência de Asma e Mapa Mundial da Taxa de Mortalidade da Asma (Mortes causadas por asma por cada 100.000 asmáticos) [1].

No Reino Unido, o mesmo estudo elaborado pelo “Asthma UK” que abordava a prevalência da doença, revela-nos alguns dados sobre a mortalidade da asma nesta região. Em 2002 foram registados cerca de 1400 óbitos, onde dois terços correspondem a indivíduos com idade superior a 65 anos. A cada 7 horas morre uma pessoa, vítima de asma, ainda assim um número bastante baixo quando nos

lembramos dos 5,2 milhões de indivíduos afectados naquela área. Tal evidência poderá ser explicada por um melhor acesso da população a medicação base e a cuidados de saúde com relativa facilidade ^[59].

3.3 MORBILIDADE

Ao compreendermos o impacto da doença em termos de mortalidade, devemos também alargar o conceito de esperança de vida traduzida em anos de vida com saúde. A morbilidade diz respeito ao impacto que a doença tem na qualidade de vida do indivíduo. É muitas vezes avaliada no que toca a perda de dias de trabalho, perda de dias de escola, dias de hospitalização, afecção da vida social.

Este aumento na morbilidade da asma no mundo, poderá dever-se a um aumento da severidade da doença, medicação inadequada ou demora na procura de aconselhamento médico ^[53]. O baixo rendimento de determinadas comunidades também parece motivo para um aumento da morbilidade da doença ^[61].

Na Europa, a asma aguda é a maior causa de internamentos hospitalares em crianças de todas as idades. Nos Estados Unidos apesar do número de internamentos por doenças respiratórias no geral ter diminuído, o número de admissões por asma aumentou ^[62]. Em 2002 no Reino Unido ocorreram cerca de 69.000 hospitalizações por asma ^[59].

O Programa Nacional de Controlo da Asma criado em Portugal em coordenação com a GINA, afirma que em 2000, o número de internamentos hospitalares por asma terá sido de 3357, verificando-se uma diminuição desde 1996 onde foram registados 5865 internamentos. Quanto ao absentismo escolar, verificava-se que à data cerca de 30% da população escolar havia sido atingida ^[63].

O custo da asma, em número de anos de vida ajustados em função da patologia ou *disability-adjusted life years* (DALYs) coloca-a na 22ª posição a par de doenças como a diabetes, cirrose hepática e esquizofrenia. O número de DALYs perdidos devido à asma em todo o mundo foi recentemente estimado em cerca de 15 milhões por ano ^{[1][52]}.

Um estudo português de 2010, desenvolvido com o objectivo de avaliar a *Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde* (QdVRS) de doentes com asma, identifica também a existência de várias co-morbilidades em 75,7% dos 115 inquiridos. Desses, 43,7% diziam sofrer de rinite, 33,3% de hipertensão arterial, 12,6% de rinoconjuntivite, 8,0% de sinopatia e a mesma percentagem de polipose nasal e de rinosinusite ^[54].

3.4 IMPACTO ECONÓMICO

Os custos que advêm da asma são bastante consideráveis, tanto os custos directos com cuidados médico (medicamentos, consultas, recursos aos serviços de urgência e internamentos) como os custos indirectos (perda de dias de trabalho ou escola e morte precoce). Segundo a avaliação da GINA, e até que surjam novas alternativas terapêuticas assim como novas políticas de saúde, a prioridade é a de assegurar uma gestão cuidadosa dos recursos existentes de forma a diminuir a morbilidade e mortalidade causadas por esta doença ^[52].

Vários são os dados que nos indicam esta realidade de uma despesa constante e avultada. Em 2001 nos EUA, estimava-se que os custos com a asma chegassem aos 12 biliões de dólares ^[18] verificando-se um aumento em 2004 para 16 biliões de dólares, ao passo que na Europa em 2000 as despesas com a doença chegaram aos 21 biliões de euros ^[54].

No Reino Unido, a asma custa cerca de 2,3 biliões de libras anualmente. Em 2001 estima-se que o Serviço Nacional de Saúde (*National Health Service*) tenha dispendido cerca de 889 milhões de libras em consultas, internamentos, prescrições e dispensa de medicamentos. Os gastos na Segurança Social foram estimados em 260 milhões de libras, por sua vez os dias de trabalho perdidos devido à asma foram cerca de 12,7 milhões perfazendo a perda de produtividade total de 1,2 biliões de libras ^[59].

Uma revisão sistemática de vários estudos sobre o encargo económico da asma permite-nos verificar disparidades no gasto anual por paciente em vários países desenvolvidos. Factores como a medicação e as hospitalizações mostram-se importantes factores contributivos para o gasto anual por doente, no entanto verifica-se também que a severidade da doença é crucial para as diferenças observadas nos

gastos anuais, entre os diferentes tipos de doentes. Num estudo realizado em Espanha a severidade da doença foi classificada como ligeira moderada e grave, revelando que a razão custo/paciente aumentou em 1, 1.5 e 2.6 relativamente a cada um dos três níveis de asma ^[64].

A asma revela-se assim uma doença inflamatória crónica com grande incidência mundial, à qual está associada uma mortalidade e principalmente morbidade expressivas. Os gastos económicos e os gastos para com a sociedade são de grande impacto, pelo que se revela da maior utilidade compreender os mecanismos desta patologia de forma a melhorar a avaliação e tratamento daqueles que a contraem.

4 MECANISMOS DA INFLAMAÇÃO NA ASMA

A patogénese, e portanto os mecanismos que levam ao aparecimento da asma permanecem por esclarecer em absoluto. Apesar das muitas teorias avançadas para a eventual origem da doença, são os processos patológicos da asma, que recorrentemente são abordados pelos investigadores com maior interesse com o intuito de estabelecer novas terapêuticas e uma eventual cura para esta patologia.

Como já foi visto a definição da asma recai essencialmente na descrição das anomalias verificadas a nível clínico, fisiológico, patológico, imunológico e celular. Clinicamente a asma é caracterizada por episódios de falta de ar, respiração sibilante, tosse e dispneia. Tratando-se de uma doença obstrutiva das vias aéreas, verifica-se uma diminuição na capacidade expiratória do indivíduo, resultante de um estreitamento das vias aéreas, aumento da resistência à passagem do ar e da turbulência no fluxo de ar que é gerada.

A nível fisiológico, a variabilidade na obstrução das vias aéreas pode ser simulada em laboratório através da administração de um broncodilatador, que revela a reversibilidade da obstrução, ou através da indução de um estímulo broncoconstritor como a metacolina (acetilcolina) ou histamina que permite avaliar a hiperreactividade brônquica ^[65]. Para além destas características a asma também pode ser caracterizada pelas alterações verificadas a nível celular e histológico.

Pensa-se que a inflamação que ocorre a nível brônquico, uma das facetas mais marcantes desta patologia, por si só poderá levar ao aparecimento de certas características da asma como o broncoespasmo reversível. No entanto como em várias doenças crónicas inflamatórias verifica-se um acometimento e modificações estruturais de várias camadas teciduais ^[8]. Este conjunto de modificações estruturais é conhecido como remodelação das vias aéreas e caracteriza-se por uma inflamação das camadas mucosa, submucosa e adventícia das vias respiratórias. Durante este processo verifica-se uma descamação do epitélio respiratório, deposição intersticial de colagénio na lâmina reticular da membrana basal, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso que ultimamente levará a um aumento na espessura total da parede das vias aéreas inferiores ^[65]. A vascularização nos tecidos afectados também aumenta devido

à elevação dos níveis de vários factores pró-angiogénicos como o *factor de crescimento vascular endotelial* (VEGF), promovendo a extravasão de plasma, que conduz ultimamente à compressão das vias aéreas ^[66].

A ajudar este facto detectam-se alterações a nível celular. A infiltração de mastócitos, macrófagos, vários granulócitos (eosinófilos, basófilos e neutrófilos) e linfócitos que decorre de um aumento da vascularização e permeabilidade dos vasos sanguíneos leva a um aumento da produção de vários mediadores inflamatórios como a histamina, citocinas, quimiocinas, leucotrienos, prostanóides, moléculas de adesão, *monóxido de azoto* (NO) e vários outros factores de crescimento ^{[3] [67]}. O aumento da actividade das células caliciformes e hiperplasia das mesmas, a nível brônquico resultado da actividade de vários mediadores levará em última análise a uma hipersecreção brônquica.

Segundo Sterk, é bastante provável que a mudança no fenótipo das várias células residentes e infiltrativas nas vias aéreas, assim como a variação no perfil de síntese das várias citocinas e restantes mediadores, estarão na base da patogénese da asma ^[65]. Neste capítulo entrarei propriamente no cerne do trabalho que me propus desenvolver, analisando os vários mecanismos a nível fisiológico, celular e químico que decorrem do processo inflamatório e que em última análise se revela com um dos principais responsáveis pelos vários eventos que caracterizam a asma.

4.1 INFLAMAÇÃO

Como foi referido a asma, trata-se de um síndrome caracterizado por episódios de constricção reversível das vias aéreas, pressupondo a existência de um processo inflamatório complexo que compreende uma fase de hipersecreção brônquica e outra de descamação do epitélio respiratório. A inflamação em casos normais é considerada um mecanismo de imunidade inata e ocorre nos tecidos vascularizados em resposta a lesões, servindo para reparar os danos e restabelecer a funcionalidade normal dos locais afectados.

Vários são os factores que dão início à inflamação. Entre eles podemos citar os agentes infecciosos (vírus, bactérias e parasitas), agentes físicos (queimaduras,

radiação e trauma), agentes químicos (toxinas e produtos industriais) e ainda reacções imunológicas como alergias e auto-imunidade [68].

Em situações normais a resposta do sistema imunitário a um agente agressor através da inflamação, revela-se benéfica. No entanto uma resposta desajustada deste a estímulos não patogénicos, nas vias aéreas de um paciente asmático poderá levar a uma resposta inflamatória crónica e de carácter patológico [5]. Ao contrário da inflamação aguda, caracterizada pela curta duração extravasamento de plasma e migração de granulócitos, a inflamação crónica tem uma duração mais longa, ocorrendo a migração de linfócitos, monócitos, eosinófilos, proliferação de vasos sanguíneos e tecido conjuntivo.

De todos os meios complementares de diagnóstico para a asma (historial clínico, exames físicos, testes de broncoprovocação, radiografia ao tórax, testes cutâneos de alergia, provas funcionais respiratórias) são os exames laboratoriais que nos permitem um maior conhecimento sobre o ambiente inflamatório que envolve tal patologia. Em 1984 Rankin J.A. e colegas comprovaram a segurança da broncoscopia realizada em conjunto com a *lavagem broncoalveolar* (LBA) [69], permitindo a combinação da observação clínica das estruturas pulmonares pela broncoscopia, e as evidências histológicas da LBA o que veio a facilitar avaliação da patologia, prognóstico e resposta à terapêutica [70].

Esta análise das secreções pela LBA, permite analisar não só os vários sub-tipos celulares envolvidos na fisiopatologia da asma, como também os mediadores inflamatórios e outras estruturas específicas [71]. Os cristais de Charcot-Leyden, descobertos inicialmente em 1853 por Jean-Martin Charcot e as espirais de Curschmann identificadas por Heinrich Curschmann em 1883, são estruturas usualmente encontradas nas secreções expectoradas de pacientes asmáticos, sendo geradas pelos produtos de degradação dos eosinófilos e por vezes basófilos [72].

O que permanece por esclarecer, é a dinâmica deste processo inflamatório. Qual a ordem em que ocorre a emigração das várias células inflamatórias para o tecido pulmonar, qual a sequência de libertação dos vários mediadores celulares e das mudanças estruturais verificadas no processo de remodelação tecidular. De que forma estas características diferem da sequência dos processos inflamatórios verificados noutras regiões do organismo são questões ainda em aberto. Para compreender a

dinâmica da inflamação foi necessário recorrer-se à utilização de modelos animais que mimetizassem as características imunológicas, fisiológicas e patológicas da doença.

Os modelos experimentais clássicos incluem a provocação das vias aéreas recorrendo a alérgenos ambientais, ou químicos em animais ou indivíduos sensibilizados, levando à produção de uma resposta asmática precoce e resposta ou reacção asmática tardia ^[67]. Da mesma forma o fenómeno da hiperreactividade brônquica e a eventual existência de uma relação com a resposta inflamatória têm sido estudados recorrendo a estes modelos, permitindo a compreensão dos eventos neurobiológicos, bioquímicos e mecânicos responsáveis por esta reacção ^[73].

Com a noção da complexidade que este fenómeno inflamatório acarreta, tentarei da melhor forma abordar os vários eventos que conferem carácter crónico à patologia. Assim, direccionarei a minha pesquisa no sentido de compreender as várias etapas e intervenientes no processo inflamatório da asma extrínseca ou atópica.

4.2 ASMA EXTRÍNSECA – RESPOSTA PRECOCE

Por largos anos se pensou que o mecanismo mediado pelas IgE, seria a resposta para os fenómenos inflamatórios verificados no asmático atópico, indicando o mastócito como célula inflamatória primordial para explicar sintomas como a broncoconstrição e recrutamento de várias células aos tecidos garantindo a cronicidade da doença. No entanto só mais tarde se chegou à conclusão da existência de uma resposta inflamatória precoce e outra tardia, diferindo nos elementos celulares e mediadores químicos envolvidos.

Como foi referido a resposta asmática em indivíduos atópicos, pode ser dividida em resposta precoce e resposta tardia. Pepys e Hutchcroft em 1975 foram dos primeiros a demonstrar que a provocação de pacientes atópicos com determinado alérgeno promovia duas formas distintas de broncoconstrição ^[74]. Nestas duas fases, verifica-se uma diferença tanto nos mediadores celulares como nos mediadores químicos intervenientes. A **resposta precoce** pressupõe a existência de IgE, ocorre alguns minutos após exposição ao alérgeno (10-30min) e envolve primariamente mastócitos e consequente libertação de histamina, produção de *leucotrienos* (LTC₄) e

prostaglandinas (PGD₂). Os mediadores espasmogénicos (PGD₂) e vasoactivos (histamina) libertados pelos mastócitos levam a broncoconstrição, vasodilatação e permeabilidade capilar aumentada resultando na formação de edema e produção de muco. Por sua vez os mediadores quimiotáticos irão contribuir para o desenvolvimento da resposta tardia da asma alérgica [20] [67]. A resposta precoce é assim o primeiro indicador da progressão patológica da asma alérgica.

Para melhor compreender a resposta precoce, farei uma breve abordagem às células e mediadores que se mostram envolvidos.

4.2.1 IgE e Adenosina

A presença de um factor existente no soro humano capaz de reagir contra alérgenos foi pela primeira vez demonstrado por K. Prausnitz and H. Kustner em 1921. Ao inocularem um alérgeno num indivíduo sensibilizado verificaram que ocorria uma reacção alérgica caracterizada por rubor denominada reacção P-K. Como os componentes do soro mostravam especificidade para o alérgeno, foram denominados anticorpos P-K ou reaginas sem no entanto ser demonstrada a sua origem nos anos que se seguiram [14].

A descoberta da IgE só se viria a realizar em 1966 quando T. e K. Ishizaka ao conduzirem um teste P-K conseguiram demonstrar a actividade de um anticorpo até então desconhecido. Este novo isotipo foi então chamado de IgE, derivando do antigénio E da tasna (*ragweed*) utilizado pelos cientistas para caracterizar a imunoglobulina [75].

Esta imunoglobulina é composta por duas cadeias pesadas ϵ e duas cadeias leves γ com um peso molecular combinado de 190kDa, sendo que a sua actividade reagínica depende da capacidade de se ligar aos receptores específicos para a região Fc da cadeia pesada ϵ . Foram identificados 2 tipos de receptores em várias células responsáveis pela libertação de mediadores: Fc ϵ R-I (receptor de alta afinidade) e Fc ϵ R-II ou CD-23 (receptor de baixa afinidade) [20].

A ligação cruzada de duas moléculas de IgE que se encontrem ligadas a receptores Fc ϵ R-I na superfície de um mastócito, basófilo ou eosinófilo, por intermédio de uma alérgeno ou um químico, inicia uma cascata de eventos incluindo a

desgranulação dessas células e a libertação de mediadores como a histamina, leucotrienos e um grande número de citocinas e quimiocinas. Em conjunto estes mediadores levam a cabo a resposta inflamatória precoce surgindo edema da mucosa e contracção muscular [76]. Alergenos monovalentes não têm esta capacidade de iniciar a desgranulação, visto que não conseguem ligar-se a duas ou mais moléculas FcεR-I com ou sem IgE ligado.

Genericamente os processos que levam à desgranulação dos mastócitos, basófilos e eosinófilos pode ser descrita da seguinte forma e encontra-se representada na (figura 2):

A ligação cruzada de IgE mediada por um alérgeno resulta na agregação dos receptores FcεR-I e rápida fosforilação da tirosina localizada no domínio citosólico ITAM (*Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) iniciando-se o processo de desgranulação. Quinze segundos depois da ligação cruzada dos receptores FcεR-I ocorre metilação de vários fosfolípidos resultando num aumento da fluidez da membrana e formação de canais de Ca^{2+} , que promovem o aumento dos níveis intracelulares deste ião. O aumento do Ca^{2+} conduz a um aumento da formação de ácido araquidónico que é convertido em duas classes de potentes mediadores, PGs e LTs. O Ca^{2+} promove ainda a síntese de microtúbulos e microfilamentos que são essenciais para o movimento dos grânulos até à superfície da célula [20]. Estudos promovidos por Pepys et al. em 1968 [77], e Robertson em 1969 [78] mostravam que a administração de cromoglicato de sódio antes da exposição ao alérgeno reduzia a resposta alérgica. Até então sabia-se apenas que este fármaco entretinha a libertação de histamina por parte dos mastócitos, podendo ser utilizado como agente profilático e nunca no tratamento de uma crise [79]. Só mais tarde se veio a entender parte do mecanismo do cromoglicato de sódio, onde se demonstrava o bloqueio do influxo de Ca^{2+} para o interior da célula que por sua vez impediria a desgranulação [80].

Assim, quando foi demonstrado o poder de estabilização dos mastócitos por parte do cromoglicato de sódio, foi possível concluir que a resposta precoce resultava da activação dos mastócitos e da libertação de mediadores vasoactivos e espasmogénicos como a histamina [67].

adenosina em indivíduos asmáticos^[81]. Xantinas como a teofilina, cafeína e enprofilina mostram ser capazes de aumentar os níveis de AMPc, eventualmente pela inibição da *fosfodiesterase 4* (PD4) responsável pela quebra da ligação fosfodiester no AMPc^[93]. Desta forma um aumento no AMPc inibirá a desgranulação das várias células envolvidas.

Um estudo levado a cabo para compreender a extensão e efeitos da inibição da PD4 e consequente aumento de AMPc, recorrendo à utilização de vários fármacos entre eles a teofilina mostrou a ocorrência de uma atenuação na quimiotaxia de células T para o local da inflamação. Isto deve-se a uma diminuição dos níveis de dois factores quimiotáticos de grande importância no recrutamento das células T, o *factor de activação plaquetar* (FAP) e a IL-8^[84].

Investigações levadas a cabo em animais mostram igualmente, que a broncoconstrição causada pela adenosina poderá resultar da sua interacção com receptores presentes nos neurónios vagais pós-ganglionares. Esta interacção leva a uma libertação de vários neurotransmissores, entre eles a Ach, que em última análise causará a contracção das fibras musculares lisas brônquicas conduzindo a broncoconstrição^[73].

4.2.2 Mastócitos

Os mastócitos são as células efectoras de maior relevo na resposta asmática precoce ou imediata. Através do cross-link ou ligação cruzada com os FcεR-I, e outros estímulos não imunológicos, estas células libertam um grande número de mediadores autacóides incluindo histamina, proteases e citocinas^[84]. Os mediadores lipídicos derivados dos mastócitos e as citocinas inflamatórias como os leucotrienos, IL-6 e TNF-α, também têm sido apontados pelo seu desempenho na resposta asmática tardia^[85].

Os mastócitos são células amplamente distribuídas pelo tecido conjuntivo, encontrando-se em elevadas concentrações nos vários órgãos, especialmente nos locais que comunicam com o exterior (pele, vias aéreas e tracto gastrointestinal). Estima-se que as concentrações de mastócitos atingem os 500 a 4.000 unidades por mm³ nos pulmões, 7.000 a 12.000 unidades por mm³ na pele e cerca de 20.000 no tracto gastrointestinal^[86]. Numa situação normal, os mastócitos encontram-se junto

aos vasos sanguíneos na lâmina própria das vias respiratórias. O que se verifica na asma é a migração destes para três estruturas chave, o epitélio respiratório, as células caliciformes (glândulas secretoras de muco) e as células musculares lisas. Esta nova alocação dos mastócitos, em conjunto com outros elementos disfuncionais ao nível das vias respiratórias parece ter um papel central para a fisiologia desordenada das vias aéreas [84].

Vários são os sub-tipos de mastócitos existentes. Na pele verifica-se um predomínio de mastócitos do sub-tipo MC_{TC} (99%) sendo os restantes pertencentes à classe MC_T. Nos alvéolos pulmonares a tendência inverte-se, 93% dos mastócitos são do tipo MC_T, sendo os restantes 7% do tipo MC_{TC}. Os grânulos dos mastócitos **MC_T** predominantes no tecido respiratório contêm triptase, e interleucinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, por sua vez os grânulos dos mastócitos **MC_{TC}** contêm triptase, carboxipeptidase, catepsina e IL-4 [86].

Quadro 2 - Mediadores libertados pelos mastócitos quando ocorre a activação e desgranulação dos mesmos [86].

Mediadores derivados dos mastócitos

Mediadores associados à desgranulação	Histamina, heparina, proteases (triptase, quimase, carboxipeptidase A)
Citocinas /Quimiocinas associadas à desgranulação	IL-3, -4, -5, -6, -10, TNF, VEGF, NGF, TGF-β, CXCL-8
Mediadores Lipídicos	LTs (LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄), PGs (PGD ₂ , PGE ₂), PAF
Citocinas sintetizadas <i>de novo</i>	IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 25, TNF, INF-γ, NGF, TGF-β, SCF, PGDF, GM-CSF
Quimiocinas sintetizadas <i>de novo</i>	CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL20, CXCL8

Em suma os grânulos dos mastócitos contêm para além da histamina, uma série de mediadores lipídicos como os eicosanóides que incluem as prostaglandinas (PGD₂, PGE₂), leucotrienos (LTB₄, LTC₄, LTD₄) e o factor de agregação plaquetário (FAP),

mediadores peptídicos como a substância P, adenosina e vários tipos de citocinas. Não só se encontram várias citocinas direccionadas para uma resposta Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, TNF- α) mas também citocinas que promovem uma resposta Th1 (IL-12, IL-18 e INF- γ) o que nos permite verificar que estas células não só desempenham um papel importante na manutenção da homeostase como são de extrema importância na evolução dos processos inflamatórios (**quadro 2**).

Em dois estudos recentes são comprovadas algumas das virtudes dos mastócitos no que toca à promoção da inflamação. A libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , INF- γ e IL-6 pelos mastócitos induz a expressão de *moléculas de adesão celular vascular* no endotélio (VCAM-1) e recrutamento de leucócitos que são factores essenciais para a alteração fisiológica dos vasos sanguíneos, característica de várias doenças inflamatórias incluindo a asma^[87].

A utilização de modelos animais, e nomeadamente ratinhos da estirpe WBB6F1/J-Kit^w/Kit^{w-v} comprovou que animais mutados sem a produção de mastócitos, apresentavam baixos níveis de TNF- α , IL-4 IL-5, *molécula de adesão intercelular I* (ICAM-1) e *molécula de adesão celular vascular I* (V-CAM-1)^[88].

Após estimulação como o alergeno *ovalbumina* (OVA), ao contrário do grupo controlo com produção normal de mastócitos, que apresentava alterações grosseiras na integridade estrutural das paredes e parênquima das vias respiratórias, descamação celular, extravasamento microvascular, edema da mucosa, infiltração de eosinófilos em torno dos brônquios, acumulação de muco no lúmen dos brônquios e hiperplasia das células cálice no epitélio das vias aéreas de maior calibre, os animais mutados não sofreram alterações significativas a nível brônquico. Pode assim ser sugerido que a ausência de mastócitos resulta num decréscimo significativo nos níveis de TNF- α , IL-4 e IL-5, que conduzirá ao decréscimo nos níveis de moléculas de adesão celular, impossibilitando a adesão de células inflamatórias como os neutrófilos, eosinófilos e basófilos indispensáveis para uma resposta inflamatória Th2 característica da asma^[88].

O mastócito revela-se então a peça fundamental na resposta asmática precoce através da libertação de vários mediadores químicos, levando ao fenómeno de hiperreactividade brônquica que se verifica nos primeiros minutos de um ataque de

asma. A broncoconstrição que persiste mesmo após o bloqueio efectivo dos receptores-I para a *histamina* (H1), resulta essencialmente dos efeitos de outros mediadores, essencialmente produtos derivados do ácido araquidónico como os prostanóides e leucotrienos ^[67].

4.2.3 Mediadores Lipídicos

Após a ligação cruzada de IgE pelo antígeno na superfície celular, ocorre activação dos mastócitos no sentido de formarem grandes quantidades de ácido araquidónico através da clivagem dos fosfolípidos como a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilinositol (PIP) das membranas perinucleares por intermédio de enzimas como a fosfolipase C, *fosfolipase A2* (PLA₂) e lipase diglicerídica ^[67]. O ácido araquidónico formado, pode em seguida ser oxidado por duas vias enzimáticas. A oxidação via *ciclooxigenase* (COX) origina os compostos denominados prostanóides onde se incluem as prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos; por sua vez a oxidação do ácido araquidónico via *5-lipooxigenase* (5-LO) dará origem aos leucotrienos ^[89]. O aparecimento destes mediadores só se dá após a desgranulação. Os seus efeitos são mais pronunciados e têm maior duração do que os da histamina ^[20].

a) Prostanóides

Como foi referido, o metabolismo do ácido araquidónico pela via da ciclooxigenase leva à formação de prostanóides pró-inflamatórios como as prostaglandinas PGD₂ e a PGF₂α assim como prostanóides anti-inflamatórios como a PGE₂ ^[90]. As duas principais enzimas desta via são a COX-1 que é expressa constitutivamente na mucosa respiratória, e a sua isoforma indutível COX-2 que é estimulada por sinais pró-inflamatórios ^[91].

Recentemente uma outra variante da COX-1, denominada COX-3 foi descoberta em altas concentrações no cérebro de um cão ^[92]. A descoberta por Daniel L. Simmons e colegas parece apontar para um eventual mecanismo de acção do Paracetamol no que toca ao seu efeito hipotérmico e analgésico. Isto porque a COX-3 se encontra

primordialmente no córtex cerebral e é inibida em maior extensão comparativamente à COX-1 e COX-2 por este fármaco que como se sabe penetra facilmente no sistema nervoso central ^[93].

O mediador da broncoconstrição mais importante sintetizado pela via das ciclooxigenases é a PGD₂. Quando administrada em aerosol tem uma acção broncoconstritora 30 vezes mais potente que a histamina e 3,5 vezes mais potente que a PGF₂α que também estimula a resposta vasoconstritora e aumenta a secreção de muco a nível brônquico ^[94].

Apesar da fonte de PGD₂ não estar completamente esclarecida, pensa-se que provirá essencialmente dos mastócitos. No entanto outras células como os macrófagos, linfócitos Th2 e *células dendríticas* (CD) poderão produzir esta substância contribuindo para um prolongamento da resposta aguda num ataque de asma. Sabe-se também que a PGD₂ promove uma resposta inflamatória tipo Th2 através da indução da *quimiocina derivada dos macrófagos* (MDC).

A PGE₂ por sua vez parece actuar como um freio para as respostas inflamatórias apesar das discrepâncias verificadas entre estudos *in vivo* e *in vitro*. *In vitro* a PGE₂ parece conduzir a uma resposta inflamatória Th2 promovendo a produção de IL-5 e IL-4 e a inibição de IL-12 que conduziria a uma resposta Th1. No entanto *in vivo* esta prostaglandina parece apresentar um efeito broncoprotector em doentes asmáticos ^[91]. Ambas as prostaglandinas parecem ter papéis opostos no que toca à reacção alérgica, verificando-se que a PGE₂ supera a acção inflamatória da PGD₂.

Para além da resposta asmática precoce ser inibida também existem evidências que esta prostaglandina poderá atenuar a resposta tardia, ao inibir o recrutamento de eosinófilos por parte de certos leucotrienos ^[95].

Em paralelo aos efeitos inflamatórios que estas prostaglandinas desempenham na resposta asmática, é de salientar a sua relação com o aparecimento de casos de asma em indivíduos alérgicos aos salicilatos como a Aspirina.

O mecanismo de acção da aspirina prende-se pela inibição da via da COX-1 (**figura 3**). Esta inibição desvia os metabolitos do ácido araquidónico para a via da 5-LO, promovendo a síntese de leucotrienos que se tratam de mediadores lipídicos com elevado poder inflamatório, capazes de induzir broncoconstrição e hipersecreção de

muco. Da mesma forma se verifica uma redução nos níveis da prostaglandina dita “anti-inflamatória”, a PGE₂, podendo ser este o evento inicial para o aparecimento da *Asma induzida pela Aspirina (AIA)* [89] [96].

Para além das características anti-inflamatórias que lhe foram imputadas anteriormente, a PGE₂ mostra ser capaz de reduzir a síntese de leucotrienos ao inibir a enzima 5-LO, a transmissão colinérgica impedindo o estímulo nervoso que conduziria à hiperreactividade brônquica, impede também a liberação de mediadores por parte dos mastócitos, e previne a broncoconstrição provocada pela aspirina [90].

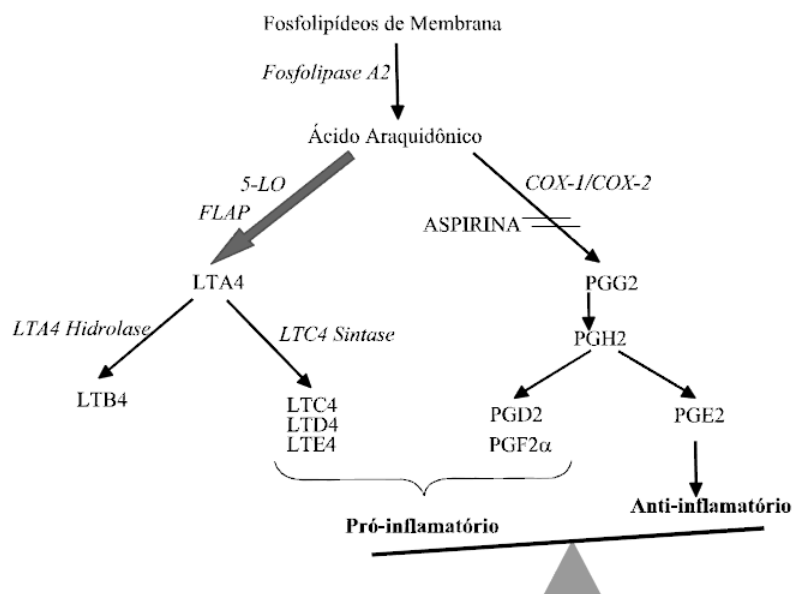


Figura 3 - Vias de oxidação do ácido araquidónico. A oxidação pela cicloxigenase (COX) 1 ou 2 origina várias prostaglandinas, ao passo que a oxidação pela 5-lipoxigenase (5-LO) leva à formação de leucotrienos. A aspirina inibe a via da COX e conseqüentemente desvia os metabolitos do ácido araquidónico para a via da LO. Isso também gera redução nos níveis da prostaglandina dita anti-inflamatória (PGE₂) [90].

b) Leucotrienos

A outra via pela qual o ácido araquidónico pode ser oxidado dá pelo nome de via da lipoxigenase-5 (5-LO), sendo responsável pela biossíntese de leucotrienos.

A 5-LO encontra-se apenas nas células da linhagem mielóide, e na presença da *proteína activadora da 5-lipoxigenase (FLAP)* oxida o ácido araquidónico a HPETE, precursor do LTA₄. O LTA₄ tem um tempo de semi-vida curto e através da acção da enzima LTA₄-hidrolase dá origem ao LTB₄. Pela via da LTC₄-hidrolase, são formados os

cisteinil leucotrienos (LTC_4 , LTD_4 e LTE_4) que se revelam potentes mediadores na inflamação ^[97].

Foi entre 1938-1940 que Feldberg e Kallaway, ao investigarem as propriedades farmacológicas do veneno de várias cobras da Austrália em tecido pulmonar e íleo de porcos da Índia, detectaram a existência de uma substância com capacidade constritora, que apesar de surgir bastante mais tarde que a histamina promovia uma contracção mais intensa e prolongada. Esta substância foi denominada “*slow reacting substance*” ou *substância de reacção lenta* (SRS). Em 1958 Brocklerhurst ao trabalhar na sua tese de doutoramento, viria a detectar pela primeira vez a libertação de uma substância com características semelhantes à SRS após a indução de anafilaxia num modelo animal. Chamou-a SRS-A “*slow reacting substance of anaphylaxis*” ou substância de reacção lenta da anafilaxia, para a distinguir de outras substâncias capazes de causar contracções “lentas” como a bradicinina.

Só mais tarde em 1976 viria a surgir o termo “leucotrieno” em substituição do então conhecido SRS-A. Foi o cientista sueco, Bengt Samuelsson que após um estudo que visava compreender o metabolismo do ácido araquidónico nos leucócitos viria a adoptar o novo termo, resultante das palavras leucócito e trieno (indicando que o composto teria três ligações duplas) ^[14].

Os vários leucotrienos ao serem libertados na circulação, difundem-se rapidamente podendo liga-se aos receptores cys-LT (principalmente cys-LT₁ ou BLT₁) das células alvo como o músculo liso brônquico levando à contracção do mesmo. Um estudo promovido por (Drazen J.M. et al., 1980) ^[98] mostram que os leucotrienos LTD_4 e LTC_4 actuam como potentes broncoconstritores da musculatura lisa das vias aéreas sendo respectivamente 20,000 vezes e 200 vezes mais potentes que a histamina. Em 1986, (Adelroth et al.) ^[99], comprova os mesmos achados concluindo que os três leucotrienos cisteínicos são 20-1000 vezes constritores mais potentes que a histamina, ordenando-os por ordem de potência $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4$.

O LTE_4 mostra-se 10 vezes menos potente que LTC_4 e LTD_4 , no entanto é capaz de produzir uma contracção muscular igualmente prolongada, sendo cerca de 112 vezes mais potente que a histamina ^[100].

Este leucotrieno que se mostra ser o agonista mais fraco dos receptores cys-LT, é de forma inexpectável um potente indutor das respostas de sinalização e transcrição dos

mastócitos, induzindo a formação de PGD_2 e outras quimiocinas através da activação do factor de transcrição nuclear, *Receptor Activado por Proliferadores do Peroxissoma Gama* (PPAR- γ)^[101].

Os leucotrienos são assim um dos mais potentes intermediários na resposta asmática precoce assim como na resposta tardia. Induzem broncoconstrição, aumento da produção de muco por parte dos brônquios e possuem uma potente acção quimiotática favorecendo o recrutamento de outras células inflamatórias.

O LTB_4 actua nos seus receptores de alta e baixa afinidade designados BLT_1 (exclusivos dos leucócitos) e BLT_2 respectivamente. A activação destes receptores leva a um aumento no Ca^{2+} intracelular e diminuição do AMPc, levando a uma resposta quimiotática^[97]. De uma maneira geral foi demonstrado que a activação dos receptores BLT_1 desempenha um importante papel no recrutamento e desenvolvimento de células T efectoras e Basófilos, contribuindo para o desenvolvimento da inflamação das vias aéreas e hiperreactividade brônquica^[102].

O LTD_4 ^[103] e LTC_4 têm um efeito semelhante à histamina, permitindo o extravasamento de macromoléculas que irão gerar edema. Promovem também a constrição do músculo liso dos brônquios, aumento da produção de muco, recrutamento de eosinófilos, formação de moléculas de adesão no endotélio e intervêm ultimamente no processo de remodelação das vias aéreas^[97]. Existem evidências de que o número de leucotrienos cisteínicos encontrados no ar exalado de pacientes asmáticos não tratados com montelukast (antagonista dos receptores cys-LT_1) se correlaciona com o aumento na espessura da membrana reticular^[104]. Num modelo animal de asma crónica, a utilização de montelukast reduziu a metaplasia celular, a massa de músculo liso e a deposição sub-epitelial de colagénio, contrastando com o tratamento feito com dexametasona (corticosteroide) que apenas reduziu a metaplasia celular^[102].

Desde a identificação do potencial de SRS-A por Brocklehurst, até à elucidação de que esta consistia numa mistura de cisteinil leucotrienos, estas moléculas têm-se mostrado potentes mediadores na resposta inflamatória da asma, sendo por isso do maior interesse o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem a sua modulação.

c) FAP (Factor de Activação Plaquetar)

O Ácido araquidónico pode ainda seguir outra via metabólica, onde a sua oxidação irá origina o *factor de activação plaquetária (FAP)*. Este factor é sintetizado em várias células inflamatórias incluindo os macrófagos, eosinófilos (em maior quantidade), neutrófilos, plaquetas e mastócitos. Em indivíduos asmáticos, ocorre uma maior formação de FAP a partir dos macrófagos e eosinófilos comparativamente a indivíduos saudáveis ^[105].

Este factor é um dos mediadores com o potencial de rapidamente (dentro de minutos) aumentar a permeabilidade vascular e induzir broncoconstricção. Mostra também a capacidade de induzir a produção de outros mediadores lipídicos como as prostaglandinas, tromboxanos e ceramidas ^[106]. Outros dos efeitos biológicos induzidos por FAP incluem a activação plaquetária, estimulação eosinofílica e neutrofílica, redução do movimento ciliar, indução de hiperreactividade brônquica e broncospasmo ^[106]. O mecanismo sugerido por Holgate para explicar o fenómeno de hiperreactividade brônquica, indica que o FAP libertado pelos mastócitos e macrófagos, promove a estimulação eosinofílica. Os eosinófilos libertam *proteína catiónica eosinofílica (ECP)* e *neuroxina derivada de eosinófilos (EDN)* que por sua vez irão causar reflexo vagal, perda do *factor de relaxamento derivado do epitélio (EpDRF)* e formação de mediadores a nível epitelial que no final se traduzirão na contracção violenta do músculo liso dos brônquios ^[105].

4.3 ASMA EXTRÍNSECA – RESPOSTA TARDIA

A reacção mediada por IgE pode também evoluir para uma resposta tardia. Esta ocorre 4-6h após o contacto inicial com o alergeno e pode persistir por cerca de 1 a 2 dias. A reacção promove a inflamação crónica da mucosa das vias aéreas, e compreende a infiltração de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos T (CD4⁺) e basófilos, associada a um estado de hiperreactividade brônquica ^[107].

A activação desta variedade de células promove o aparecimento de mediadores adicionais, incluindo várias citocinas como as IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , factor quimiotático de eosinófilos (FQE) e factor de activação plaquetar (FAP) ^[67] (**quadro 3**). Outros

mediadores libertados nesta fase que não se encontrem aqui citados, serão eventualmente referidos mais à frente quando forem abordadas as várias células envolvidas nesta fase do processo inflamatório.

Para além da população celular se alterar na resposta tardia, outras características fisiológicas marcantes caracterizam esta fase. O aumento do recrutamento e adesão de células inflamatórias (eosinófilos e neutrófilos) e posterior libertação de enzimas tóxicas para o tecido brônquico leva a danos teciduais significativos. Em última análise estes eventos levam à oclusão do lúmen brônquico com muco, proteínas e fragmentos celulares (Espirais de Curschmann); levam à descamação do epitélio e espessamento da membrana basal; ocorre aumento da produção de fluido (edema) e hipertrofia do músculo liso dos brônquios [20].

Esta resposta asmática tardia mostrou poder ser prevista, se forem verificados baixos valores (< 0,25mg/ml) para PC₂₀ de metacolina (concentração de metacolina necessária para causar o abaixamento de VEF-1 em 20%), e grande declínio no VEF nos 20 minutos seguintes à exposição do alérgeno (declínio superior a 27%) [108], o que se revela uma ferramenta útil no que toca à escolha da terapêutica mais indicada para este indivíduos.

Quadro 3 - Mediadores intervenientes na resposta tardia da asma e sua principal função [20].

Mediador Inflamatório	Função
IL-4, TNF- α , LTC4	Promovem aumento da adesão celular ao nível do epitélio
FAP, IL-5, FQE	Promovem a migração de Leucócitos
IL-4 e IL-5	Promovem a activação de Leucócitos

4.3.1 Macrófagos e Células Dendríticas

Estas células mononucleares, ambas derivadas dos monócitos correspondem à maioria das células recolhida no LBA tanto de indivíduos saudáveis como asmáticos.

Os **Macrófagos** das vias aéreas são capazes de expressar receptores Fc ϵ RII, o que lhes permite ser activadas por alérgenos via IgE. São células como poucas características de *células apresentadoras de antígenos* (APC), e em casos normais

suprimem a proliferação de células T, eventualmente pela libertação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 [7]. Esta citocina actua inibindo a produção de citocinas inflamatórias por *células natural killer* (NK) e linfócitos Th2, e baixos níveis da mesma em asmáticos mostram permitir uma maior libertação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a inflamação das vias aéreas característica destes pacientes [109].

No entanto em indivíduos asmáticos e na presença de um estímulo desencadeante (alergeno ou químico inalado), os macrófagos iniciam uma resposta inflamatória após libertação de um vasto número de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, *factor de necrose tumoral alfa* (TNF- α), *interferão gama* (INF- γ), PGDF, *factor de transformação de crescimento beta* (TGF β D1) e GM-CSF) mediadores lipídicos provenientes tanto das vias da cicloxigenase como da via da lipoxigenase-5 e radicais superóxido [67]. Estas citocinas podem actuar sobre as células epiteliais, levando-as a produzir outras citocinas como GM-CSF, IL-8 e RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*) que por sua vez amplificam a resposta inflamatória, promovendo o recrutamento de eosinófilos [109]. Jie Zhang e a sua equipa, ao estimularem as células epiteliais cardíacas de um modelo animal C57BL/6 com as vertentes wild-type (WT), Tnf $^{-/-}$, Inf- $\gamma^{-/-}$ e IL-6 $^{-/-}$, com lisados de macrófagos; demonstraram a importância destas três citocinas na indução da expressão de selectinas endoteliais (P-selectina e E-selectina) assim como das moléculas de adesão celular VCAM-1 e ICAM-1 [87].

As **Células Dendríticas** (CD) são macrófagos especializados existentes no epitélio respiratório, tratando-se da categoria mais importante das APC. Estas células, são sintetizadas a partir de precursores na medula óssea. A partir daqui migram para o sistema linfático sob influência da citocina GM-CSF e vão até ao local da inflamação [6]. Fagocitam os alergenos a partir do lúmen das vias aéreas e metabolizam-nos em pequenos péptidos, em seguida migram até aos nódulos linfáticos onde apresentam estes péptidos aos linfócitos T através de proteínas de membrana, como o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) para programar a produção de células T específicas para o combate a alergenos [7].

Por exemplo as células T CD4 $^{+}$ sem fenótipo definido (*células T naive*), apenas se diferenciam em células Th2 se o alergeno inalado for apresentado através do

complexo molecular MHCII. É durante o processo de migração para os nódulos linfáticos que as CDs atingem a maturidade, adquirindo a capacidade de estimular uma resposta efectora. Dependendo do ambiente de onde provêm assim como dos mediadores que se encontram no local lesado, estas células irão potenciar uma resposta do tipo Th1, Th2, Th17 ou envolvendo células T regulatórias (Treg). Assim na presença de mediadores como TGF- β será favorecida a diferenciação de linfócitos Treg a partir das células T naive, na presença das interleucinas IL-1, IL-6, IL-21, IL-23 e TGF- β irão diferenciar-se linfócitos Th-17, num ambiente rico em IL-12 e IL-18 será favorecida uma resposta Th1 ao passo que uma predominância de interleucinas IL-4 e IL-10 favorecerá uma diferenciação de linfócitos (**figura 4**).

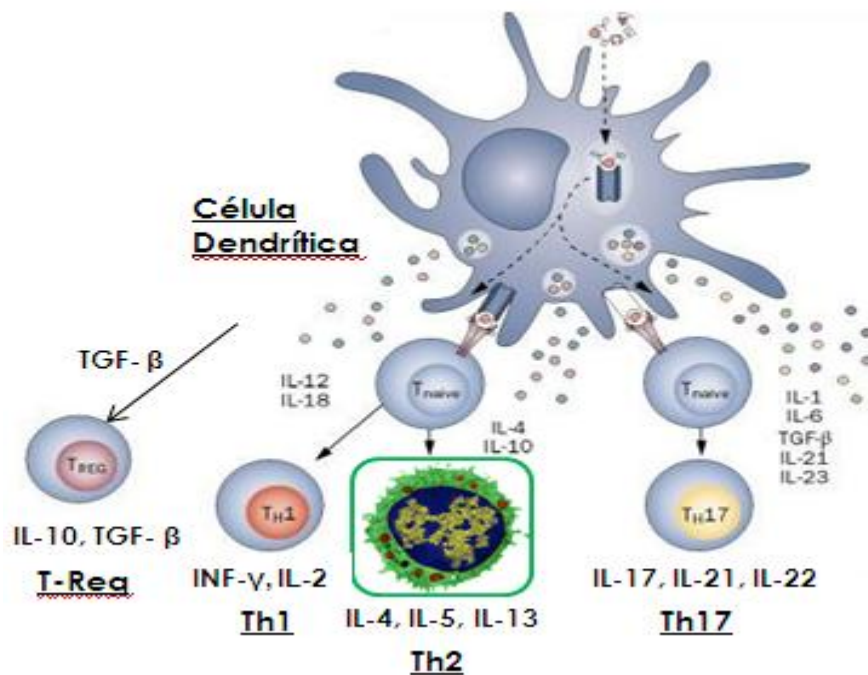


Figura 4 - Diferenciação das células T CD4⁺ sem fenótipo definido (células T naive) por acção das Células Dendríticas em Linfócitos T-reg produtoras de IL-10 e TGF- β , Linfócitos Th1 produtoras de INF- γ e IL-2, Linfócitos Th2 produtores de IL-4, IL-5 e IL-13 e Linfócitos Th17 produtores de IL-17, IL-21 e IL-22.

As CDs não iniciam a resposta imune de forma aleatória, visto que a maioria das partículas inaladas são inertes. A forma como ocorre a sensibilização a um determinado alergeno ainda se encontra em estudo, mas sabe-se que as CD apenas iniciarão uma resposta Th se existir algum tipo de actividade adjuvante na altura em que ocorre a inalação do antigénio ^[110].

Esta actividade poderá provir da presença de padrões moleculares associados a patogénios (PAMPs) (moléculas libertadas pelos patogénios no local de inflamação), de padrões moleculares associados a dano (DAMPs) (moléculas libertadas por células lesadas ou necróticas), citocinas, radicais livres de oxigénio ou fumo de tabaco. Esta actividade adjuvante pode encontra-se no próprio antigénio, como é o caso dos ácaros e das partículas de barata que como muitos outros antigénios possuem enzimas com actividade proteolítica capazes de activar directamente as CDs ou as células epiteliais promovendo uma diferenciação das células CD4⁺ no subtipo Th2 ^[110].

A interacção das partículas de alérgeno com os receptores que estas células contêm à superfície é necessária para a sua activação. São exemplos desses receptores, os receptores **PAMP** que incluem receptores do tipo Toll (TLR), receptores activados pelas proteases (PAR), receptores da lecitina tipo-C ou receptores **DAMP** que incluem receptores para prostanoídes, para neuropeptídeos ou proteínas do sistema complemento (**quadro 4**).

Quadro 4 - Alguns dos receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patogénios (PAMP), e receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a dano (DAMP) encontrados na superfície das células dendríticas [110].

Receptores PAMP	Receptores Toll-like	TLR-1 a TLR-10
	Receptores de lecitina tipo C	Dectin-1, -2, DEC205, BDCA-2
	Receptores activados por proteases	PAR-1, PAR-2, PAR-3
Receptores DAMP	Receptores para Prostanóides	DP1, EP2, EP4, IP
	Receptores de Neuropeptídeos	NK1, CGRPR
	Receptores Complemento	hCR1 a hCR3, mC3aR, mC5aR

4.3.2 Células Epiteliais

As células estruturais nas quais se incluem as células musculares lisas, os fibroblastos e as células epiteliais superam em muito os números das células inflamatórias, sendo por isso a maior fonte de mediadores que conduzem à inflamação crónica das vias aéreas em asmáticos ^[7].

O epitélio brônquico na visão mais tradicional apenas constitui uma barreira física aos agentes e ambiente externo. No entanto a sua participação no processo inflamatório nas respostas imunes, como mediador das respostas imunes inatas e regulador das respostas imunes adaptativas envolvendo vários tipos celulares (CD, células T e células B) tem vindo a ser evidenciada ^[111].

O epitélio brônquico para além destas funções também parece regular o calibre das vias aéreas através da libertação de substâncias que induzem o relaxamento da musculatura lisa. A PGE₂ é a principal prostaglandina secretada pelo epitélio brônquico com propriedades miorelaxantes e com a capacidade de inibir a transmissão neuronal vagal. Uma enzima existente no epitélio (endopeptidase) também ajuda na regulação do tónus muscular brônquico ao modular a acção da substância P, um neuropeptídeo com acção constritora ^[68].

Como referido anteriormente, além da sua função mucociliar, as células epiteliais conhecem-se pela capacidade de mediar a resposta imune inata do indivíduo ao neutralizar vários microrganismos através da produção de uma série de moléculas como as enzimas (lisosima, fosfolipases), péptidos permeabilizantes (defensinas, colectinas), inibidores da proteases, espécies reactivas de oxigénio, *monóxido de azoto* (NO) e proteínas de adesão como as mucinas ^[111].

Para que ocorra activação das células epiteliais no sentido de potenciar uma resposta imune adaptativa, é necessário que primeiro ocorra o reconhecimento do alérgeno por parte das mesmas. Esse reconhecimento é feito através da ligação do alérgeno aos receptores existentes na superfície das células epiteliais: TLRs, receptores tipo RIG-I como o MDA5 e receptores do tipo NOD entre outros ^[110].

Assim quando a resposta imune inata falha e a barreira deixa de ser intransponível, as células epiteliais promovem uma resposta imunitária adaptativa ao

intervirem na programação da resposta das CD à exposição ao antigénio. Através da libertação de uma série de citocinas e quimiocinas estas células epiteliais também contribuem para a resposta específica das células B e T para o antigénio em causa ^[111].

Os mediadores inflamatórios produzidos incluem várias citocinas: IL-6, IL-8, IL-11, IL-28, IL-29, GM-CSF, G-CSF, INF- α , INF- β , INF- λ e *Linfopoetina Estromal Tímica* (TSLP), várias quimiocinas: *Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES), eotaxina, IL-16, MCP-1, MCP-3, MCP-4 e MCP-1 α) ^{[111] [112]}.

A libertação de TSLP pelo epitélio activa as CD e parece favorecer não só a maturação das células T em células Th2 mas também a produção de citocinas pelos mastócitos. Outros mediadores derivados das células epiteliais parecem influenciar no tipo de células T que se irão formar por influência das CD.

INF- α e INF- β promovem a formação de células Th1 enquanto que INF- λ , IL-28 e IL-29 favorecem a formação de células Treg. No entanto no asmático verifica-se que a libertação destas citocinas se encontra comprometida o que poderá explicar a forte indução da produção de células Th2 ^[111].

Outras citocinas também se mostram de grande relevância. A IL-8 promove o recrutamento de neutrófilos, linfócitos T e eosinófilos, a IL-6 a activação e proliferação de células T, o GM-CSF leva ao aumento do tempo de vida e promove a activação de eosinófilos, neutrófilos e macrófagos. A citocina RANTES também está implicada no recrutamento de eosinófilos, linfócitos T memória e monócitos, por sua vez a eotaxina está ligada ao recrutamento de eosinófilos ^[112].

A revisão de Sabrina Mattoli mostra que quando a acção anti-proteases do epitélio falha, o antigénio Der p1 dos ácaros com elevada actividade proteolítica, penetra no epitélio brônquico. Esta entrada, leva à produção de vários factores quimiotáticos por parte das células epiteliais como GM-CSF, IL-6 e RANTES que contribuem para a resposta inflamatória, ao afectarem tanto a migração como a função das CD que se encontram entre as células de revestimento do epitélio, como a função dos mastócitos e eosinófilos ^[113].

Como se pode verificar o epitélio brônquico é mais do que uma mera barreira protectora do meio exterior, desempenhando funções ao nível da imunidade adquirida e adaptativa. Quando activado por determinados antigénios, promove a libertação de vários factores quimiotácticos, levando à activação das APC (na sua maioria CD) que em ultima análise influenciarão o tipo celular de linfócito T, responsável pela condução da restante resposta imune.

No contexto da fisiopatologia da asma, a lesão do epitélio brônquico conduz a muitas das características da asma. A perda de funcionalidade deste tecido através de vários mecanismos que iremos ver quando abordado o tema da “remodelação epitelial”, está intimamente ligada ao fenómeno de hiperreactividade brônquica, broncoconstrição e inflamação neurogénica.

4.3.3 Eosinófilos

A patologia da asma inclui uma obstrução reversível das vias aéreas, hiperreactividade brônquica em resposta a estímulos considerados inofensivos, mas também pela infiltração de células inflamatórias como é o caso dos linfócitos e eosinófilos.

Os eosinófilos não se encontram em números elevados em pulmões saudáveis, porém em pacientes asmáticos, os seus números no sangue, secreções e no epitélio brônquico relacionam-se com o grau de severidade da doença ^[114].

Após a provocação causada pelo antigénio, ocorre um aumento ligeiro do número de eosinófilos, que atinge um máximo na fase tardia da resposta asmática ^[67]. O recrutamento de eosinófilos para o pulmão é feito através de quimiocinas como a CCL-11 (eotaxina-1), CCL-22 (eotaxina-2), CCL-5 (RANTES) e a *proteína quimioattractora de monócitos* (MCP-4) ambas produzidas pelas células do epitélio brônquico sob influência de citocinas como IL-13 ^[115].

Fundamental na defesa anti-parasitária foi durante muito tempo considerada uma célula com propriedades anti-inflamatórias. Esta preposição viria a mudar quando se reconheceu a alta toxicidade, das proteínas contidas nos seus grânulos para o epitélio do trato respiratório e helmintas ^[3]. Além da produção de proteínas catiónicas

citotóxicas como a MBP, capaz de promover a destruição epitelial e diminuir a actividade ciliar, esta célula pode também sintetizar até 28 citocinas (incluindo IL-3, IL-5, IL-13, GM-CSF, RANTES e TGF- β e osteopontina) quimiocinas, factores de crescimento diferentes e radicais livres de oxigénio. São ainda fonte de mediadores lipídicos como os leucotrienos (LTC₄), do factor de activação plaquetar (FAP) e prostaglandinas PGE₁ e PGE₂. Tanto o LTC₄ como o FAP são dois potentes estimulantes da secreção de muco e contracção do tecido muscular liso contribuindo para a obstrução e estreitamento das vias aéreas ^{[114] [116]}.

O recrutamento de eosinófilos inclui a adesão destes às células vasculares endotélio nas vias aéreas por interacção com proteínas de adesão, migração para a submucosa em direcção às várias quimiocinas libertadas e a sua subsequente activação e sobrevivências prolongadas ^[7].

Neste processo são fundamentais várias citocinas já referidas, detentoras de diversas funções. A RANTES (também produzido por células T) – promove a infiltração de eosinófilos e células T, a eotaxina após provocação por alérgenos correlaciona-se com o número total de eosinófilos e números eosinófilos activados, a MCP-4 em paralelo com a eotaxina promove o recrutamento de eosinófilos. IL-3, IL-5 e GM-CSF mudam o fenótipo dos eosinófilos maduros para eosinófilos hipodensos e retardam a sua apoptose ^[116].

De entre todos os mediadores citados, é de salientar o papel fundamental da IL-5. Esta citocina promove a proliferação, activação, migração do sangue periférico para os tecidos e libertação medular do eosinófilo. O eosinófilo é ele próprio, uma célula produtora de IL-5 o que lhe permite permanecer por mais tempo nos tecidos pulmonares do asmático ^[3].

A utilização de anticorpos monoclonais direccionados à IL-5 como o mepolizumab, mostraram uma redução de 55% no número de eosinófilos, mas no entanto não se verificou redução nos números de MBP secretada por estas células, nem alteração dos parâmetros VEF₁ e hiperreactividade brônquica (HRB) ^[117]. Isto sugere que os eosinófilos poderão ser importantes na libertação de mediadores (TGF- β e MMP-9)

envolvidos na remodelação das vias aéreas, e não tanto no desenvolvimento de HRB [7].

Em suma os produtos pró-inflamatórios derivados do eosinófilo, contribuem para a inflamação verificada na asma, incluindo a lesão do tecido epitelial, hipersecreção de muco, remodelação das vias aéreas e de uma forma mais dúbia para a HRB. Apesar de serem consideradas células efectoras por libertarem um vasto role de substância químicas, estudos recentes também mostram a sua importância na regulação da resposta imune, ao promover uma resposta linfocitária Th2 [114].

4.3.4 Neutrófilos

Em certas asma graves, especialmente durante as exacerbações é predominante a infiltração de neutrófilos, sendo o eosinófilo um participante mais discreto. O papel dos neutrófilos na asma, que se mostram resistentes aos efeitos anti-inflamatórios dos corticosteróides é de momento desconhecido [7].

Na inflamação alérgica, o acúmulo de neutrófilos precede o dos eosinófilos e o seu pico de concentração ocorre 8h após contacto com o alérgeno, correspondendo ao início da fase tardia da asma. Em indivíduos normais, o número total de neutrófilos encontrado no LBA corresponde a 50% da totalidade das células encontradas [68]. Os neutrófilos são células com uma vida curta nos tecidos (6-8h) e a sua sobrevivência é garantida por factores de crescimento como GM-CSF e G-CSF. O recrutamento destas células para os pulmões depende de mediadores quimiotáticos como o LTB₄, anafilotxinas, quimiocinas como a IL-8, *growth regulated oncogene alpha* (GRO- α) e *epithelial-neutrophil activating peptide 78* (ENAP-78) [118].

Em 2001 um grupo de cientistas liderado por Gounni A.S., evidenciou pela primeira vez a existência de receptores Fc ϵ RI na superfície celular dos neutrófilos, encontrados em asmáticos mas não em indivíduos normais, o que demonstra que a expressão deste receptor não é constitutiva, mas sim produto de todo um microrambiente inflamatório, como ocorre na asma alérgica. Assim após sensibilização com um alérgeno, a IgE parece ligar-se à superfície do neutrófilo via Fc ϵ R-I (em asmáticos), promovendo a libertação de IL-8 [119].

IL-8 é um potente factor quimiotático e activador de neutrófilos e entre as suas actividades está a desgranulação dos neutrófilos com libertação de elastase, lactoferrina, beta-glucoronidase e mieloperoxidase, activação da 5-lipoxigenase como formação de LTB4 e regulação da expressão de algumas integrinas ^[118].

Além de IL-8 e elastase, os neutrófilos são fontes de enzimas que induzem a fagocitose e digestão de agentes agressores (proteases, colagenase, lisosima, catepsina G e defensinas) e radicais de oxigénio, peróxido de hidrogénio e superóxido. Libertam ainda uma série de mediadores que atraem, activam e promovem a adesão de mais neutrófilos LTB4, FAP e citocinas (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , M-CSF e GM-CSF) ^[118]. FAP parece não só induzir o influxo de neutrófilos, mas promover inflamação através da libertação de LTB4 e aumento da actividade da lipoxigenase-5 ^[120].

Estudos *in vivo* mostram que o número de neutrófilos activados é controlado pela IL-17, uma citocina libertada por um sub-tipo de linfócito T (linfócito Th-17), o que é comprovado pelo aumento dos níveis de IL-8. Da mesma forma o *receptor para o factor de crescimento epidérmico* (EGFR ou HER-1) poderá desempenhar um papel importante na inflamação neutrofílica na asma severa, relacionando-se com um aumento da produção de IL-8 ^[121].

O processo de remodelação do tecido brônquico, após lesão activa é característico da asma. É neste processo que parece residir a função do neutrófilo, ao libertar mediadores que estão envolvidos tanto na lesão como reparação de tecidos. A *metaloproteinase 9* (MMP-9) que provém das células estruturais ou células inflamatórias como o neutrófilo parece desempenhar um papel importante na reparação de lesões teciduais através da sua actividade proteolítica ^[121]. Outro estudo identifica o neutrófilo como uma fonte importante da citocina pró-fibrótica TGF- β , implicando-o na síntese de fibroblastos e conseqüente processo de fibrose do tecido epitelial ^[122].

O mecanismo pelo qual actuam os neutrófilos pode ser compreendido pelos seguintes passos, encontrando-se esquematizado na (**figura 5**):

- Os vírus estimulam as células epiteliais que produzem as citocinas IL-8 e GRO- α , por sua vez os alergenos estimulam as CDs a produzir IL-23. IL-23 é um potente factor quimiotático para os linfócitos Th17, produtores da interleucina IL-17.

- As células epiteliais sob influência de IL-17 libertam maiores quantidades de IL-8, GRO- α e ainda TNF- α , citocinas com capacidade de recrutar maior número de neutrófilos para as vias aéreas.
- Os neutrófilos por sua vez libertam IL-8 que promove maior aporte de neutrófilos ao local afectado e desgranulação dos mesmos resultando na libertação de elastase, MMP-9, que estimula a produção de muco pelas células caliciformes, e TGF- β que activa os fibroblastos determinantes no processo de fibrose característico da fase de remodelação das vias aéreas [118].

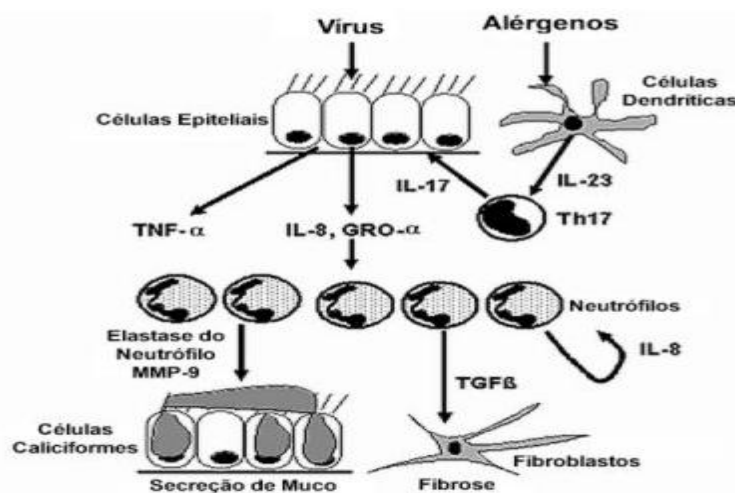


Figura 5 - Mecanismo de acção dos neutrófilos na inflamação crónica na Asma. A estimulação das Células Dendríticas por determinados alérgenos, promove a diferenciação de células Th17 produtoras de IL-17. Esta interleucina estimula as células do epitélio a produzirem factores de crescimento pró-neutrófilicos como IL-8 e GRO- α . O aumento do número de neutrófilos no local lesado irá activar os fibroblastos no tecido conjuntivo. Os fibroblastos mostram-se determinantes no processo de remodelação brônquica [118].

Tendo em conta esta informação, pode afirmar-se que o neutrófilo é um importante interveniente no processo inflamatório da asma. Ao contrário de outras células inflamatórias parece ser menos influente no aparecimento de hiperreactividade brônquica, estando directamente implicado no processo de remodelação das vias aéreas.

4.3.5 Linfócitos

a) Células auxiliares Th1 e Th2

O sistema imunitário pode ser separado em processos mediados por anti-corpos e processos mediados por células. Os processos mediados por anti-corpos envolvem a secreção dos mesmos por parte de linfócitos B, por sua vez os processos mediados por células dependem dos linfócitos T. Os linfócitos T não só controlam o funcionamento dos linfócitos B como exercem acções pró-inflamatórias através da secreção de citocinas e acção citotóxica ^[6].

Existem pelo menos dois tipos de células T auxiliares CD4⁺ distintos, que parecem regular este tipo de respostas e determinar o fenótipo do indivíduo (atópico asmático ou não-atópico). Estas duas populações de células T, possuem um padrão de secreção citocínica característico de importante significado para a coordenação da resposta inflamatória na asma e são elas as células Th1 e Th2.

Ambas secretam IL-3, TNF- α e GM-CSF, porém o subtipo **Th1** produz preferencialmente IL-2, IL-12 e INF- γ sendo direccionado para a vigilância imunitária, defesa contra vírus, bactérias e fungos e que inibe a activação dos linfócitos B e consequente síntese de IgE. Por outro lado encontram-se as células **Th2** que secretam uma série de citocinas incluindo a IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, e IL-16 responsáveis pelo desenvolvimento das reacções de hipersensibilidade (maturação e activação de mastócitos e basófilos, infiltração de eosinófilos e hiperreactividade brônquica) ^[6].

O aumento no número de linfócitos Th pode ocorrer em resultado de uma proliferação local, migração do *bronchus associated lymphoid tissue* (BALT), ou nódulos linfáticos que drenam o parênquima pulmonar. Este aumento de linfócitos T auxiliares activados correlaciona-se com a gravidade da doença ^[123].

Para além da elevação dos níveis celulares de mastócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos, a asma é actualmente caracterizada por um processo inflamatório dominado por uma resposta Th2, contrastando com a resposta inflamatória mediada por células Th1 que predomina nas vias aéreas de indivíduos saudáveis. Estas células Th2 para além de ocuparem um lugar de destaque nas reacções de hipersensibilidade,

desempenham papéis importantes no controlo de patógenos extracelulares como parasitas^[8].

Para que ocorra diferenciação destas duas linhagens é necessário que as células *TCD4⁺ naive* (sem fenótipo definido), sejam estimuladas a adquirir a maturidade numa direcção específica. Este processo ainda não é completamente claro, mas crê-se que as CDs desempenhem um papel importante na apresentação do antigénio^[3].

As células *TCD4⁺ naive*, apenas se diferenciam em células Th2 se o alergeno inalado for apresentado através do complexo molecular MHCII produzido por células APC na sua maioria CDs. Através dos seus receptores PAMP e DAMP, as CDs são activadas pelo antigénio, o que se traduzirá não só na apresentação deste antigénio às células *TCD4⁺ naive*, mas também pela produção de várias citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12^[110].

Após a estimulação dos linfócitos *TCD4⁺ naive*, estas células diferenciam-se de acordo com o perfil de citocinas do meio. Na presença de IL-12, IL-18 e INF- γ ocorre a diferenciação de células Th1, por sua vez a presença de IL-4 e IL-10 (proveniente de mastócitos, basófilos, células NK) irá potenciar a diferenciação das células *TCD4⁺ naive* na linhagem Th2^[123]. É portanto do maior interesse revelar a função das várias citocinas que se assumem com um papel de maior relevo na diferenciação da resposta inflamatória Th2.

b) Citocinas

De entre as várias citocinas produzidas pelas células Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 e IL-25^[123] + IL-31 e IL-33^[124]), são a IL-4 e a IL-13 que assumem maior protagonismo na asma alérgica, ao influenciarem directamente a produção de IgE por parte dos linfócitos B. Tanto IL-4 como IL-13 encontram-se codificadas numa região específica do cromossoma 5 (região 5q31-33). Para além destas interleucinas, esta região inclui um cluster de genes codificantes de várias outras citocinas, entre as quais IL-3, IL-5, IL-9 e o gene que codifica o G-CSF.

IL-4

A IL-4 exerce a sua função através da ligação aos receptores IL-4R, expressos na superfície de várias células. É uma citocina com um papel central na regulação da síntese de IgE pelos linfócitos B promovendo a diferenciação e proliferação dos linfócitos auxiliares num sentido Th2 e inibindo o desenvolvimento de linfócitos Th1. Promove o aumento da expressão da VCAM-1, e diminuição da expressão da ICAM-1. Controla o nível de expressão do receptor FcεR-II para IgE, receptores de citocinas e quimiocinas e leucócitos envolvidos na reacção inflamatória e em conjunto com IL-13 promove o crescimento de basófilos e eosinófilos.

Na remodelação das vias aéreas a IL-4 também se revela um interveniente com funções primordiais. Promove o recrutamento e activação de fibroblastos, estimula o desenvolvimento das células que a produzem assim como as células produtoras de muco. Parece ainda tratar-se de um requisito necessário para que ocorra a produção de IL-5 por parte dos linfócitos T, que como se sabe é uma interleucina determinante na diferenciação, recrutamento, activação adesão e sobrevivência dos eosinófilos [6] [123].

IL-13

A IL-13 trata-se de uma interleucina muito semelhante a IL-4. Estas partilham sub-unidades receptoriais em comum quando se ligam respectivamente aos seus receptores IL-13R e IL-4R. IL-13 é muito importante na fase efectora da inflamação Th2, ao passo que IL-4 é mais relevante na fase de iniciação. Esta interleucina mostrou ser um potente indutor de uma inflamação rica em eosinófilos (aumento da expressão de VCAM-1), macrófagos e linfócitos, fibrose das vias aéreas, produção de muco através da hiperplasia das células caliciformes e HRB [8].

Em conjunto com IL-4, promove a síntese de IgE pelos linfócitos B e prolonga a sobrevivência dos mastócitos nos tecidos. Inibe a resposta imunológica via células Th1 ao inibir a secreção de IL-12 e INF-γ. Como a IL-4 parece desempenhar um importante

papel na fase de remodelação do epitélio brônquico, através da estimulação da secreção e activação de citocinas fibrinogénicas (TGF- β 1) ^[123].

IL-25/IL-33/TSLP

Além de IL-4 e IL-13 outras interleucinas revelam-se importantes no processo inflamatório que caracteriza a asma. Não descurando o papel de interleucinas como a IL-3,IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 IL-31, apenas irei abordar três mediadores, que comprovaram ter a mesma influência que IL-4, na resposta mediada pelas células Th2. São as interleucinas IL-25, IL-33 e TSLP ^[125].

O **TSLP** é produzido pelas células epiteliais e actua nas células dendríticas para regular a expressão do *ligando de superfície celular OX40*, que favorece a diferenciação Th2, e actua directamente na activação dos mastócitos.

A interleucina 25 (**IL-25**) em seres humanos com asma parece ser produzida predominantemente por eosinófilos e basófilos. Um bloqueio desta citocina nas fases de sensibilização e de exposição ao alérgeno, reduziu a inflamação e HRB num modelo animal de asma. Também induz a produção de citocinas Th2 (IL-4,IL-13) a partir de uma linhagem de células recentemente identificadas e classificadas como multipotentes (*nuócitos*) ^[126].

IL-33 é produzida pelas células epiteliais, fibroblastos e células do músculo liso, e portanto actuará como um elo de ligação entre células tecidulares e a resposta imune adaptativa na asma. Conduz ao aumento da sobrevivência e taxa de produção de citocinas nos basófilos e mastócitos, actua também na desgranulação dos eosinófilos.

Sabe-se ainda que IL-33, IL-25 induzem a produção de TSLP pelas células epiteliais. Esta tríade de citocinas poderá assim representar um alvo potencial para a intervenção na asma, nomeadamente na comunicação gerada entre células epiteliais e células T ^[126].

c) Factores de transcrição

Vários factores celulares de transcrição como o STAT-6, a proteína ligante 3-GATA (GATA-3) e o factor de transcrição T-box (T-bet), controlam a diferenciação das células Th1 e Th2 e a produção de citocinas nestas.

STAT-6

Como foi descrito, tanto os receptores para IL-4 como para IL-13 partilham subunidades receptoriais, nomeadamente a subunidade IL-4R α . A ligação de IL-4 e IL-13 aos seus receptores promovem a activação do transdutor de sinal e activador da transcrição-6 (**STAT-6**) que se encontra acoplado à subunidade IL-4R α (**figura 6**) ^[127].

A STAT-6 pertence à família de factores de transcrição Janus Kinase STAT e quando activada promove a diferenciação de células *TCD4⁺ naive* em células Th2 efectoras produtoras de IL-4, regula a produção de quimiocinas Th2 induzidas por IL-4 e IL-13 (incluindo a eotaxina produzida por células epiteliais do tracto respiratório, fibroblastos e células musculares lisas). Mostrou-se também essencial para o desenvolvimento da inflamação nas vias aéreas, produção de muco e HRB em modelos animais ^{[128] [129]}.

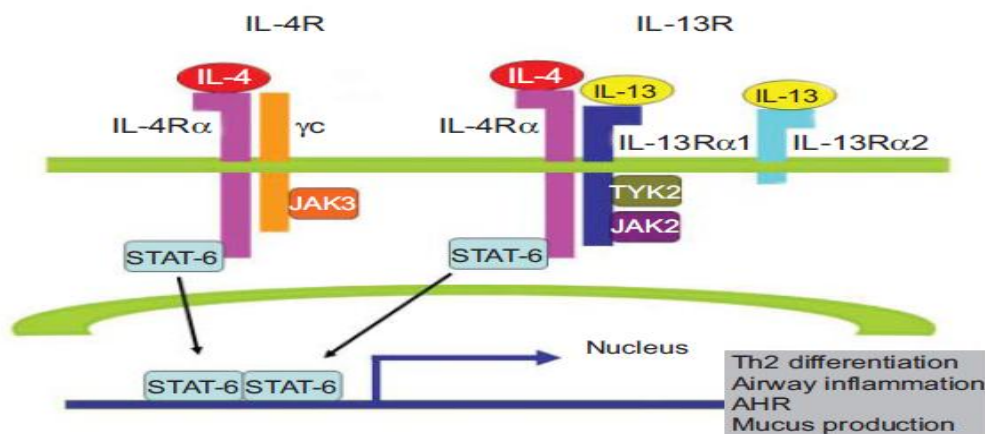


Figura 6 - Diagrama esquemático da transdução do sinal de IL-4 e IL-13 via STAT-6. A ligação das interleucinas IL-4 e IL-13 ao seu respectivos receptores de membrana IL-4R e IL-13R existentes nas células B, células endoteliais, células musculares lisas, mastócitos, basófilos, eosinófilos, monócitos e macrófagos promove a activação de vários enzimas como a tirosina cinase 2 (TYK2) e a just another kinase 2 e 3 (JAK2 e JAK3). A activação destes enzimas leva à fosforilação do factor de transcrição STAT-6 que assim fica activado e promove a transcrição de genes importantes na evolução do processo inflamatório na Asma Extrínseca **[128]**.

O facto de estas interleucinas mediarem muitos dos seus efeitos através do factor de transcrição STAT-6 é evidenciado pelos níveis elevados deste factor em indivíduos asmáticos relativamente a indivíduos saudáveis ^[8].

GATA-3

GATA-3 trata-se de um factor de transcrição expresso em células Th2, eosinófilos, mastócitos, basófilos e que é responsável pela diferenciação e regulação de respostas das células Th2. A expressão de GATA-3 nas células Th2 é regulada pelo factor de transcrição STAT-6 via activação do receptor IL-4 ^[123]. Em indivíduos asmáticos, os seus níveis de expressão são elevados. A sua inactivação num modelo animal, preveniu o desenvolvimento de inflamação e HRB verificando-se uma redução da quantidade de citocinas Th2 e IgE libertadas, redução do número de eosinófilos no local de inflamação assim como diminuição na produção de muco ^[126]. Outros estudos mostram que GATA-3 inibe a produção de citocinas Th1 ao inibir o maior factor de transcrição activado pela citocina IL-12 (STAT-4) ^[123].

T-bet

T-bet trata-se de um factor de transcrição Th1 chave. É regulado pelo factor de transcrição STAT-4 via activação do receptor IL-12. Tem a capacidade de converter células CD4⁺ (mesmo as Th2) em células Th1, sendo responsável pelo controlo da expressão de INF- γ nas células T e B. Ratinhos deficientes neste factor mostraram indicadores de doença alérgica pulmonar. Também em humanos asmáticos se verificou uma redução da expressão de T-bet ^[126]. Este factor tem ainda a capacidade de inibir a função de GATA-3, impedindo a sua ligação a sequências alvo de ADN.

d) Quimiocinas

As quimiocinas são proteínas de baixo peso molecular que se encontram envolvidas na atracção de variadas células inflamatórias a partir da circulação sanguínea para os tecidos que constituem os brônquios. As duas maiores famílias de

quimiocinas são a CXC e a CC, sendo os seus receptores específicos englobados nas famílias CXCR e CCR.

As células T que se diferenciam *in vitro* no sub-tipo Th2, expressam os receptores CCR3, CCR4 e CCR8. A eotaxina ou CCL11 é uma quimiocina que recruta selectivamente eosinófilos via CCR3 sendo expressa no epitélio brônquico de asmáticos. Por sua vez a *thymus and activation regulated chemokine* (TARC) ou CCL17 e a *quimiocina derivada de macrófagos* (MDC) ou CCL22 contribuem para a atracção de linfócitos Th2, ao se ligarem aos seus respectivos receptores CCR8 e CCR4 ^[7] ^[123]. Assim o perfil de produção de citocinas e quimiocinas no local de inflamação irá actuar sobre as células Th1 e Th2, que por sua vez irão promover a activação e migração de outras células inflamatórias com contributo fulcral na inflamação na asma.

e) Células Th-17 e T Regulatórias (T-Reg)

Não são só os linfócitos Th1 ou Th2 que promovem o avanço ou retrocesso da inflamação na asma. Outras classes de linfócitos têm-se mostrado relevantes neste processo nomeadamente as células Th17 e as células T regulatórias (T-Reg). Outras com função ainda pouco esclarecida, também parecem estar ligadas à regulação dos processos inflamatórios através da produção de certas citocinas. São as células Th9, Th22, Th25, células T-NK, células T- $\gamma\delta$ e células T-CD8⁺ citotóxicas.

Assim apenas irei referir algumas das características das células Th17 e T-Reg e a forma como estas poderão estar ligadas à inflamação na asma.

As **células Th17** derivam de células T0 na presença de IL-23 e caracterizam-se pela expressão de IL-17A e pela expressão do *receptor órfão γ t relacionado com o ácido retinóico* (ROR γ t em ratos e RORc em humanos). São também células produtoras de mediadores pró-inflamatórios como o TNF α , G-CSF, IL-1 β , IL-6 e citocinas relativamente recentes como IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26, o que torna estas células Th17 como promotoras de processos inflamatórios.

O aumento de mRNA de IL-17A por parte destas células, relaciona-se com um aumento do número de neutrófilos em amostras de muco em asmáticos. Isto sugere que as

células Th-17 desempenham um papel chave na agravação da asma (especialmente na asma com predomínio neutrofílico), recrutando neutrófilos para vias aéreas já inflamadas. Num modelo animal, estas células mostraram induzir uma inflamação neutrofílica resistente a corticosteróides ^{[126] [130]}.

As células **T-Reg** são células CD4⁺, que expressam a cadeia α do receptor IL-2 (CD25), e que actuam suprimindo as respostas imunitárias libertando citocinas anti-inflamatórias como TGF- β e IL-10. Estas duas citocinas, suprimem a produção de IgE, e ao mesmo tempo que promovem a produção de IgG₄ e IgA pelos linfócitos B ^[123].

Têm um papel fundamental na manutenção da tolerância, ao prevenirem a auto-imunidade, também suprimem alergias, asma e patologias imunes induzidas por vários patogénios. São também importantes no estabelecimento da tolerância oral e tolerância feto-maternal. São capazes de inibir a produção de citocinas e proliferação de células Th2 *in vitro* assim como mostraram inibir HRB num modelo de asma animal. A base da sensibilização atópica e o desenvolvimento subsequente de alergias como a asma brônquica é fruto de uma resposta Th2 inapropriada a antigénios comuns.

Em pacientes asmáticos o número de células T-Reg parece muito inferior ao normal o que evidencia o papel imunossupressor das mesmas. Não se sabe porque é que os níveis destas células em asmáticos são baixos no entanto, muitos estudos mostram que estas células revelam uma resposta reduzida a quimiocinas CCL1 e CXCL1 (GRO- α) sugerindo um fraco recrutamento para o pulmão ^[130].

A Imunoterapia praticada com alergenos (por via subcutânea ou sublingual), é um tratamento efectivo para a asma e pensa-se que actua em parte, por induzir a formação de células T-Reg produtoras de IL-10 em resposta a esse alergeno. Estas células T-Reg podem reduzir a inflamação mediada por células Th2, e através de IL-10, induzir as células B a modificar o seu padrão de produção de imunoglobulinas, passando a produzir IgG₄ e IgA em vez de IgE ^[126].

O esquema retirado da revisão elaborada por Robinson D.S., assim como a sua descrição permitirão uma melhor compreensão da interacção entre os vários intervenientes na inflamação (**figura 7**) ^[126].

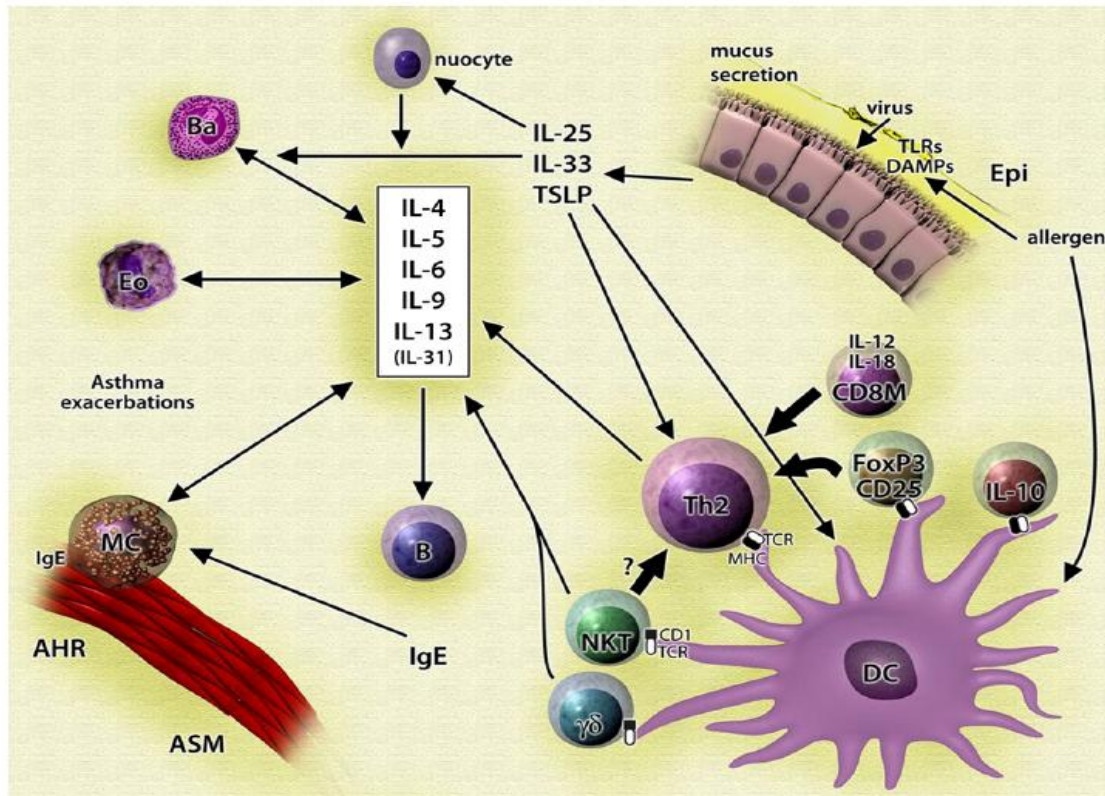


Figura 7 - Interação entre as várias células intervenientes no processo inflamatório da asma [141].

A descrição da **figura 7** pode então ser resumida da seguinte forma:

- 1- A activação do epitélio de revestimento respiratório (Epi) por alérgenos e vírus, através de receptores Toll-like (TLR) e receptores de dano (DAMPs) leva à libertação de citocinas inflamatórias pró-Th2 (IL-25, IL-33 e TSLP)
- 2- Estas citocinas actuam nas CDs que por sua vez irão apresentar os péptidos digeridos do alérgeno através do receptor MHCII ao receptor TCR nas células $TC4^+$ *naive* (Th) auxiliares.
- 3- Estas células Th, irão diferenciar-se como já vimos em vários tipos de linfócitos mediante o ambiente citocínico envolvente. Assim num quadro de asma extrínseca teremos a diferenciação de linfócitos Th2, células natural killer (NKT), linfócitos $CD8^+$ citotóxicos, linfócitos Treg incluindo os $\gamma\delta$, CD25 e linfócitos Treg produtores de IL-10. A activação destas células favorece a produção de citocinas pró-Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 e possivelmente IL-31)

4- Algumas destas citocinas actuam nos eosinófilos (Eo), basófilos (Ba), mastócitos (MC) e células B, sendo IL-4 e IL-13 aquelas que por norma levam à produção de IgE por parte das células B.

5- As interleucinas Th2 produzidas também actuam em células estruturais como as células do epitélio respiratório levando a um aumento da produção de muco, e aumento da interacção dos mastócitos com o músculo liso das vias respiratórias. Estas alterações conduzem à HRB.

6- As células NKT, células T- $\gamma\delta$ (ambas activadas através do complexo TCR-MHCII e CD1) e as células T-CD8 podem produzir citocinas Th2, mas também suprimir a resposta Th2 em alguns casos.

7- As células T-Reg incluindo FoxP3, CD-25, e células Treg produtoras de IL-10 têm potencial para suprimir as células Th2 através da produção de IL-10.

5 REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

Após a ocorrência de um processo inflamatório, que causa invariavelmente desorganização das estruturas celulares, segue-se uma fase de regeneração dos tecidos afectados. Dependendo do tipo de inflamação essa regeneração conduzirá à restituição integral do tecido inicial ou a uma organização fibrótica ^[3]. Este processo de remodelação/regeneração leva a alterações na deposição de tecido conjuntivo e a alteração da estrutura das vias aéreas através da migração, maturação e diferenciação de várias células estruturais ^[6]. As características mais evidentes da mudança estrutural que se segue à inflamação, são o aumento da massa muscular (por provável hipertrofia e hiperplasia), hiperplasia das células caliciformes que leva a um aumento da quantidade de muco produzida e angiogénese sob a influência de vários mediadores inflamatórios que conduzirão ao aumento da espessura e fibrose da parede alveolar ^{[3] [7]}.

5.1 ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL DAS VIAS AÉREAS

O epitélio brônquico é formado por três tipos principais de células (coluna ciliada, células de Clara e células caliciformes), formando uma camada pseudoestratificada. A camada epitelial repousa sobre um substrato de membrana basal, lâmina própria e submucosa, contendo fibras musculares, glândulas e cartilagem ^[112].

A membrana basal sub-epitelial é composta pela lâmina basal à qual o epitélio se encontra fixado e pela lâmina reticular (LR). Testes de imunohistoquímica e observação ao microscópio electrónico mostram-nos que o maior componente da lâmina basal que apenas tem 80nm de espessura é o colagénio IV. Por sua vez a LR de indivíduos saudáveis é visível ao microscópio óptico por ter uma espessura de 4mm (figura 8) ^[131].

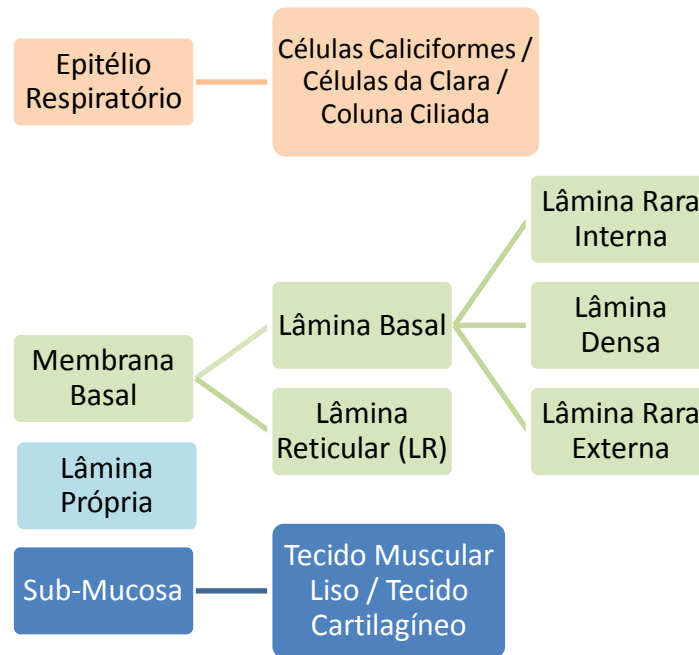


Figura 8 - Organização estrutural das vias aéreas. Em contacto com o lúmen brônquico encontra-se o *Epitélio Respiratório* constituído por células caliciformes, células da Clara e células ciliadas. Este epitélio repousa sobre a *Membrana Basal* onde se diferenciam a lâmina basal e lâmina reticular e se verifica uma maior deposição de Reticulina. Adjacente à membrana basal encontra-se a *Lâmina Própria* e numa posição mais interna a *Sub-Mucosa* constituída por tecido muscular liso e tecido cartilágneo [126].

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA DE REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

O aumento da massa de músculo liso assim como a espessura total da parede brônquica relacionam-se com a gravidade da asma. Outra das características proeminentes na asma, diz respeito ao aumento da fibrose sob o epitélio respiratório (fibrose sub-epitelial). A camada de colagénio disposta sob a LR é de 5µm de espessura em indivíduos normais, em asmáticos pode atingir espessuras que variam entre os 7 e os 23µm [8]. Este aumento da deposição de colagénio tipo I, III e V parece resultar de um aumento na activação da *unidade trófica epitélio-mesenquimatosa* (UTEM) [132]. Este conceito (UTEM) refere-se ao envolvimento do epitélio brônquico lesado, assim como das várias células estruturais que se encontram por baixo deste no mesênquima, como os fibroblastos que têm a capacidade de se diferenciarem em miofibroblastos (produtores de colagénio e reticulina) e células musculares lisas.

Esta activação irá depender dos estímulos levados a cabo pelas várias células inflamatórias no local.

Um estudo de 2006 que promoveu a análise ultraestrutural do epitélio respiratório, mostra que o aumento da espessura da LR em asmáticos se deve, não ao aumento da deposição de colagénio, mas a uma aumento na deposição de reticulina e matriz celular em iguais proporções, uma composição que é semelhante à encontrada em vias respiratórias de indivíduos saudáveis. Este facto pode então indicar que o processo de fibrose na asma seja bem distinto daquele observado nos casos de fibrose intersticial pulmonar e explicar em parte a possibilidade de reversibilidade dessa fibrose em asmáticos recorrendo à utilização de anti-inflamatórios ^[131].

No entanto a activação da UTEM é um facto e envolve a comunicação entre o epitélio lesado e camada de fibroblastos que se encontra deposta por baixo deste no mesênquima ^{[132] [133]}.

Os fibroblastos que se encontram nessa camada têm a capacidade de se diferenciarem em miofibroblastos, células especializadas que possuem a maioria das características dos fibroblastos e miócitos encontrando-se em número elevado em lesões pulmonares como ocorre na asma. Possuem a maquinaria dos fibroblastos utilizada na síntese de matriz extra-celular, apresentando ainda alguns dos componentes do aparelho contráctil dos miócitos. A sua actividade contráctil é responsável pelo encerramento das feridas após as lesões. Estas células são fontes bem conhecidas de colagénios intersticiais e mediadores pró-inflamatórios, o que as torna possíveis intervenientes na fibrose sub-endotelial ^[8]. Assim, as lesões e reparação aberrante que ocorrem na asma resultam na activação da UTEM que em última análise parece ser um dos responsáveis pela remodelação tecidual e alterações da função respiratória em asmáticos ^[133].

O aumento da vascularização ao nível capilar e das veias pós-capilares por acção de mediadores inflamatórios e factores de crescimento também é uma das características da inflamação crónica. O crescimento destes novos vasos pode ser comprovado por broncovideoscopia, no entanto vários estudos apontam para que este indicador não seja suficiente para identificar o momento em que se iniciou a doença e qual a severidade da mesma.

A consequência final deste estado de vascularização aumentada e de permeabilidade alterada é a presença de edema, que em conjunto com o aumento da espessura da mucosa conduzem às dificuldades respiratórias crónicas, característicos de casos de asma mais graves ^{[8] [134]}.

5.3 MECANISMOS DA REMODELAÇÃO DAS VIAS AÉREAS

Muitos mediadores têm sido descritos nas vias aéreas dos indivíduos asmáticos, que em teoria poderão ser relevantes para a remodelação das vias aéreas.

Após a lesão do epitélio, ocorre uma resposta imediata, onde as células epiteliais promovem a formação de receptores para o *factor de crescimento epitelial* (EGFR) ^[132]. Em seguida, em resposta a estímulos químicos promovidos pelo *factor de crescimento epitelial* (EGF) ou TGF- β 1, verifica-se uma migração de células epiteliais para o local da lesão resultando na formação de uma barreira temporária. Ao mesmo tempo a camada de fibroblastos que se encontra por baixo do epitélio lesado, responde à lesão promovendo a deposição de uma matriz que ajuda a formar uma barreira provisória enquanto o epitélio se encontra comprometido.

Nesta mesma fase ocorre também um aumento na expressão de *metaloproteases* (MMPs) que em conjunto com os seus inibidores TIMPs, são importantes no controlo da deposição de colagénio, proliferação de fibroblastos e diminuição das proteínas juncionais que promovem a adesão entre as células epiteliais. Verifica-se ainda activação de miofibroblastos por acção de factores de crescimento e interleucinas libertadas por eosinófilos (IL-5) e mastócitos (IL-4 e IL-13) ^{[8] [133]}.

Após formação da barreira provisória segue-se um conjunto de processos que eventualmente levarão à recuperação da estrutura e função do tecido lesado. As células epiteliais dividem-se para repor as células destruídas e segue-se um processo de diferenciação. Formam-se células caliciformes para repor a capacidade secretória do tecido, seguindo-se a formação de células ciliadas para promover a expulsão de muco. Enquanto o epitélio recupera a sua função normal, a matriz provisória que se tinha formado inicialmente deve ser remodelada e degradada para repor a

organização normal do tecido. Durante este processo, os miofibroblastos entram em apoptose para que o número de fibroblastos depositos sob a mucosa volte ao normal [133].

De todos os mediadores intervenientes, o TGF- β 1 trata-se do mediador de fibrose tecidular mais estudado. Além de promover a síntese de matriz extracelular, e estimular a proliferação e síntese de vários factores de crescimento pelos fibroblastos, também afecta o gene **ADAM-33** que se encontra nas células musculares lisas e fibroblastos e que codifica a enzima metaloprotease/desintegrina 33. Este gene foi associado ao aparecimento de HRB mas não à atopia. A produção da enzima ADAM-33 é estimulada por TGF- β 1 e parece ter vários efeitos potenciais incluindo o aumento no volume das células musculares lisas, aumento na permeabilidade microvascular, aumento na espessura das paredes brônquicas e promoção da inflamação [133].

Entre os vários factores pró-angiogénicos que promovem o aumento da vascularização durante o processo de remodelação, é de salientar o factor **VEGF**. Os seus níveis estão elevados nos asmáticos e factores como a IL-13 parecem promover o aumento da sua produção. Este factor tem não só a capacidade de aumentar o edema, mas também de potenciar a inflamação ao promover a diferenciação de células como os linfócitos T e B, eosinófilos e aumentar a HRB [8].

Finalmente o paradigma da remodelação crónica das vias aéreas, como resposta a um processo inflamatório decorrente, tem sido questionado. Apesar de alguns estudos demonstrarem a clara relação entre a perda progressiva da função respiratória e as exacerbações de asma, verifica-se que a remodelação e consequente evolução fibrinogénica, aumento na vascularização e descamação epitelial pode ocorrer em casos de asma ligeira e em crianças muito jovens, mesmo antes destas apresentarem sintomas e serem diagnosticadas com a patologia. Estes achados levantam a hipótese da remodelação das vias aéreas ser um fenómeno independente da inflamação em vez de uma consequência da mesma [3] [8] [131] [135].

6 MODULAÇÃO FARMACOLÓGICA

A asma caracteriza-se clinicamente por episódios de tosse, falta de ar, respiração sibilante e constrição torácica. Fisiopatologicamente pelo estreitamento reversível das vias respiratórias brônquicas e aumento da reactividade brônquica aos estímulos inalados (HRB), e patologicamente por uma inflamação crónica rica em vários tipos de leucócitos e seus mediadores e por uma remodelação do tecido brônquico. Sendo uma doença tão complexa e multifactorial, várias abordagens são necessárias para o seu controlo. Apesar de se tratar de uma doença crónica que por enquanto não conhece uma cura definitiva, os sintomas a si associados poderão ser controlados diminuindo a morbidade e mortalidade da mesma. Para que tal aconteça é necessária a escolha apropriada de um plano de tratamento, que passará desde logo pela evicção dos agentes desencadeantes a par de uma selecção cuidadosa da medicação ^[136] ^[137].

Neste ponto, atendendo às limitações de espaço que me são impostas, pretendo de forma genérica, referir alguns dos fármacos clássicos utilizados no tratamento desta patologia, sem no entanto detalhar pormenorizadamente aspectos como a farmacocinética e farmacodinâmica dos mesmos. Por outro lado, vendo que a terapêutica da asma nos últimos anos tem tido enorme evolução, tenho por objectivo referir algumas das novas descobertas relevantes nesta área.

6.1 ABORDAGEM TERAPÊUTICA CLÁSSICA

Na presença de um doente asmático, o clínico deverá inicialmente avaliar a gravidade da doença, catalogando-a como Intermitente, Persistente Ligeira, Persistente moderada ou Persistente Grave. Para tal poderá recorrer aos critérios da GINA ^[38] ou deles derivados.

Essa avaliação é feita primeiramente através de questões que devem incidir sobre a sintomatologia no último mês, visando a frequência, persistência e intensidade dos sintomas e sua relação com actividade física, exposição a alergenos a par da frequência com que o paciente utiliza a medicação de alívio nas exacerbações.

A avaliação funcional respiratória também constitui uma forma do clínico avaliar a severidade da asma. Muito resumidamente estes são alguns dos métodos e dos parâmetros utilizados para avaliar a função respiratória do asmático: Por espirometria podem ser feitas determinações da *Vital Capacity* ou *Capacidade Vital (VC)* que corresponde à capacidade máxima expiratória e do *Residual Volume* ou *Volume Residual (RV)* que se trata do volume residual de ar que fica retido no pulmão após expiração máxima. O espirómetro também pode ser utilizado para avaliar o *Peak Expiratory Flow* ou *Débito Expiratório Máximo (PEF)* ou o *Volume Expiratório Máximo no 1º segundo (VEF1)* que são dois dos testes mais utilizados para testar o nível da disfunção respiratória. A medição dos níveis de saturação de hemoglobina em O₂, assim como a avaliação da reactividade brônquica a substâncias como a metacolina ou histamina através da medição de **PD₂₀** (*provocative dose causing a 20% fall in FEV1* ou *dose necessária para causar um abaixamento de 20 % no VEF1*) também constituem ferramentas de grande utilidade para no final, depois de reunidos todos os elementos clínicos e funcionais, permitirem a classificação da gravidade da asma brônquica ^[136] _[137].

Mediante a classificação estabelecida assim será definido o melhor plano terapêutico que passará pela escolha coordenada dos fármacos que abaixo irei indicar.

6.1.1 Agentes Simpaticomiméticos (Agonistas dos Receptores β2)

Esta classe de fármacos é a mais utilizada no tratamento das crises asmáticas. O músculo liso das vias aéreas não apresenta inervação adrenérgica directa, mas possui muitos receptores β cuja estimulação conduz à broncodilatação ^[136].

Os receptores beta-adrenérgicos dividem-se em três subgrupos (β1, β2 e β3) sendo os β2 predominantes nas vias aéreas inferiores correspondendo a cerca de 70% da totalidade dos receptores β nesta região. No pulmão os receptores β2 são encontrados na superfície muscular, epitélio, glândulas mucosas, pneumócitos, glândulas serosas, fibroblastos e músculo liso vascular ^[138]. A activação destes receptores estimula a activação da adenilciclase e aumenta a produção de AMPc intracelular, obtendo-se uma concentração 400 vezes superior ao valor basal ^[82]. O AMPc tem a capacidade de activar a *proteína cinase A* (PKA). A fosforilação desta enzima

torna-a activa e promove a fosforilação de várias proteínas intra-celulares determinando o relaxamento através de vários mecanismos^[138].

Existem duas classes de agentes simpaticomiméticos, utilizados no tratamento da asma. Os agonistas β_2 de curta duração como o salbutamol e a terbutalina que são utilizados como atenuadores do broncoespasmo durante exacerbações de asma e os agonistas β_2 de longa duração como o salmeterol e o formoterol utilizados como medicação de controlo, prevenindo os ataques de asma^[136]^[139]. Estes fármacos nunca devem ser utilizados em monoterapia no tratamento da asma, visto não intervirem numa das componentes importantes da doença, a inflamação. São por isso mais eficientes na prevenção de exacerbações de asma quando administrados com agentes anti-inflamatórios como os corticosteróides.

A utilização contínua destes agonistas β_2 por via inalatória, pode levar ao aparecimento de alguns efeitos adversos sistémicos, como taquicardia, tremores e hipocaliémia. Efeitos adversos esses que se mostram de maiores proporções quando são utilizadas preparações orais^[139].

Outros agonistas destes receptores são a epinefrina e o isoproterenol. Estes agentes simpaticomiméticos não selectivos são reservados para situações de vasodilatação aguda e choque, assim como no broncospasmo associado à anafilaxia. Estes agentes podem interagir com os receptores α e β_1 cardíacos, o que poderá levar a um aumento da frequência e força das contracções cardíacas, tremores musculares, hipoxémia aguda, arritmias e agravamento da angina de peito^[136].

6.1.2 Metilxantinas

As 3 metilxantinas mais importantes são a teofilina, teobromina e cafeína, e têm como fontes o chá, chocolate e café respectivamente.

Das três xantinas supracitadas é a teofilina aquela que mais efeitos benéficos tem mostrado no tratamento de crises agudas de asma^[18]^[82].

Estes compostos promovem broncodilatação através da inibição de algumas *fosfodiesterases* (PDE₃ e PDE₄). Como as fosfodiesterases hidrolisam os nucleótidos cíclicos nas células inflamatórias (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, células

dendríticas, mastócitos e linfócitos T) e nas células estruturais (células epiteliais e células nervosas sensoriais), essa inibição resulta em concentrações mais altas do AMPc e, em alguns tecidos do GMPc intracelulares. O AMPc através de vários mecanismos promove o relaxamento da musculatura lisa brônquica levando à broncodilatação ^[136].

A teofilina deve apenas ser utilizada quando estiverem disponíveis métodos de quantificação dos níveis sanguíneos da mesma, isto porque possui uma estreita margem terapêutica. Mesmo em doses terapêuticas (10-20mg/L), a teofilina causa efeitos adversos que incluem náuseas, cefaleias, insónia e desconforto abdominal. Acima dos 25 mg/L, ocorre toxicidade que se caracteriza por arritmias e convulsões, podendo ser fatal ^[82].

6.1.3 Agentes Anti-Muscarínicos

Estes agentes, como o brometo de ipratrópio, inibem competitivamente o efeito da acetilcolina nos receptores muscarínicos. A acetilcolina, nas vias respiratórias é libertada pelas terminações aferentes do nervo vago, potenciando a constrição do músculo liso brônquico. Pela actuação destes fármacos, o efeito da acetilcolina é anulado o que resulta numa broncodilatação efectiva. O Ipratrópio administrado por via inalatória raramente causa efeitos adversos semelhantes aos da atropina (protótipo de antagonista muscarínico) ^{[82] [136]}.

6.1.4 Corticosteróides

Os corticosteróides (beclometasona, budesonido, fluticasona, mometasona) são actualmente os anti-inflamatórios mais eficazes no tratamento da asma, ao diminuírem a HRB, frequência e gravidade das exacerbações. Encontram-se indicados para o tratamento da asma persistente independentemente do seu grau de gravidade ^[140]. Actuam suprimindo a expressão de vários genes inflamatórios conduzindo a uma diminuição da produção de citocinas inflamatórias (IL-4, IL-13, TNF- α GM-CSF pelos eosinófilos e linfócitos, reduzem também a expressão de moléculas de adesão como a

VCAM-1, ICAM-1 e selectina-E assim como os níveis de mastócitos na mucosa das vias aéreas.

Em paralelo ocorre um aumento da transcrição de genes que codificam proteínas anti-inflamatórias como IL-10, IL-12, a endopeptidase neutra e lipocortin-1 uma proteína anti-inflamatória, inibidora da fosfolipase A2 que controla a produção de prostaglandinas. Ainda se verifica um aumento da expressão dos receptores β_2 no pulmão o que potencia a actuação dos antagonistas adrenérgicos β_2 ^[138].

O tratamento com aerossol é o método mais eficaz de evitar as reacções adversas associadas à administração sistémica. A candidíase, disfonia, e episódios de tosse são no entanto alguns dos efeitos adversos mais comuns que poderão surgir devido ao efeito imunossupressor dos corticosteróides, mas que poderão ser evitados pela passagem de água na boca após cada inalação ^[140]. A utilização destes fármacos em associação a agonistas adrenérgicos β_2 é hoje prática corrente no tratamento da asma, tratando-se de uma das formas de melhor controlo nos sintomas e melhoria da função respiratória destes pacientes ^[136].

6.1.5 Cromoglicato de Sódio e Nedocromilo

Estes dois fármacos pertencem à família das cromonas e podem ser utilizados apenas como profilácticos da broncoconstrição causada pela inalação de alergenos, exercício, ou outros agentes químicos como o SO₂, mas não mostram qualquer eficácia na reversão do broncoespasmo verificado num ataque de asma ^[140].

O mecanismo de acção destes compostos ainda não está completamente esclarecido. Sabe-se que as cromonas reduzem o influxo e acúmulo de cálcio no interior da célula, necessário para ocorrer a desgranulação de células como o mastócito. Alteram também a funcionalidade dos canais lentos de cloro expressos na membrana celular de eosinófilos, mastócitos e nervos sensoriais o que se traduz numa inibição da tosse e inibição da resposta imediata à exposição aos antigénios por parte de mastócitos e eosinófilos ^{[136][138]}. Sendo fármacos com uma absorção muito fraca, raramente apresentam efeitos adversos graves. Alguns pacientes apresentam tosse aquando da inalação do fármaco ^[140].

6.1.6 Antagonistas dos Leucotrienos

A evidência da participação dos leucotrienos na componente inflamatória da asma, levou a que se desenvolvessem fármacos com acção moduladora da síntese dos mesmos. Têm sido investigadas duas formas para suprimir a via metabólica dos leucotrienos. A inibição da via da *5-lipoxigenase* (5-LO) o que levaria à inibição da síntese de *leucotrienos* (LTs), e a inibição da ligação do LTD4 aos seus receptores nos tecidos alvo prevenindo broncoconstrição, HRB, edema da mucosa e hipersecreção de muco ^[136]. Entre os inibidores da 5-LO temos o zafirlucaste e o montelucaste, e como antagonistas dos receptores de LTD4 temos o zileuton.

A sua utilização como terapêutica adjuvante parece diminuir a dose necessária de corticosteróides inalados no tratamento de pacientes com asma moderada a severa e resulta numa diminuição dos episódios de broncoconstrição causados por contacto com alérgenos, exercício ou SO₂. São também fármacos bastante úteis no tratamento de asma induzida pela aspirina ^[140]. Têm a vantagem de poderem ser administrados por via oral, principalmente em crianças menores, cuja utilização de sprays e dispositivos de pó seco é mais difícil ^[138].

Não existem estudos a avaliar a utilização prolongada, no entanto alguns dos efeitos adversos mais comuns são dispepsia, diarreia e cefaleias sendo também relatados casos da ocorrência do síndrome de Churg-Strauss. O Zileuton tem sido associado a toxicidade hepática pelo que são recomendadas análises periódicas aos níveis das transaminases hepáticas ^{[136][140]}.

6.1.7 Anti-corpos monoclonais anti-IgE (Omalizumabe)

O **omalizumabe** trata-se de um anti-corpo monoclonal anti IgE. Este anticorpo liga-se ao IgE livre em circulação, assim como ao IgE que se encontra na membrana das células B que o expressam. Liga-se ao mesmo domínio na molécula de IgE que interage com o receptor FcεRI, impedindo a ocorrência de ligação cruzada o que reduz a desgranulação dos mastócitos; além disso ainda pode impedir a formação de IgE pelos

linfócitos B ^[136]. Vários estudos demonstraram que o Omalizumabe se mostrou eficaz na diminuição do número de eosinófilos, redução dos sintomas, frequência e gravidade das exacerbações de asma e numa melhoria dos parâmetros da função pulmonar e qualidade de vida dos pacientes. A utilização deste fármaco permite ainda uma diminuição das necessidades de corticosteróides ^[138]. Apresenta efeitos adversos como a fadiga, rash cutâneo e urticária. Em casos mais graves pode ocorrer anafilaxia que está associada à manifestação de neoplasias.

6.2) NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A contínua evolução dos meios tecnológicos permitiu uma melhor compreensão dos mecanismos da asma, o que levou ao aparecimento de vários fármacos direccionados a vários factores da inflamação e remodelação do tecido brônquico. Contudo o caminho não se tem revelado fácil, visto que a maioria desses fármacos acaba por esbarrar na fase de ensaios pré-clínicos ou fase inicial de ensaios clínicos. A explicação para este facto passa essencialmente pela escolha do modelo animal, na maioria dos casos o ratinho ou murganho. Este difere dos humanos na anatomia do sistema respiratório e de uma forma natural não é passível de desenvolver asma sem que se recorra ao uso de artifícios. Geralmente os investigadores elaboram modelos animais, nos quais um mediador específico é requisito para o aparecimento de uma inflamação rica em eosinófilos ou linfócitos T. No passo seguinte tentam desenvolver uma molécula que leve ao bloqueio do mediador e consequentemente leve à validação daquele modelo animal ^[125].

Outra das razões para que estes novos fármacos se revelem na sua maioria ineficientes advém de uma leitura indevida da fisiopatologia da asma. Os mediadores inflamatórios fazem parte de uma rede complexa de “interruptores” que leva ao desenvolvimento da doença, assim uma intervenção mono-direccionada para um único mediador inflamatório é improvável que leve à cura ou atenuação dos sintomas ^[125]. Estando ciente deste facto, apenas pretendo nesta fase do meu trabalho, indicar algumas direcções futuras para o tratamento da asma, que já se encontrem na fase de ensaios clínicos.

6.2.1 Estratégias direccionadas às células T

Devido à capacidade pró-inflamatória das células T na asma e a correlação da expressão elevada de CD-25 (cadeia α do receptor de membrana para IL-2R) com a gravidade da asma, têm sido direccionados esforços no sentido de bloquear esta vertente das doenças alérgicas ^[141].

Daclizumab trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado para IgG1 utilizado para prevenir rejeições de transplantes renais. É específico para células T que expressam CD-25, e tem a capacidade de inibir a produção de IL-2 por estas. Na asma poderá funcionar como agente anti-inflamatório já que esta patologia é mediada em parte por células do sistema imunitário.

Em 2008 foi elaborado o primeiro ensaio clínico em pacientes asmáticos para testar o potencial terapêutico desta molécula no tratamento da patologia. Este estudo demonstrou uma melhoria de 10% no VEF-1, assim como uma redução do número de eosinófilos no sangue e redução em dois terços do número de exacerbações em doentes com asma severa a moderada tratados com Daclizumab *versus* placebo. Este fármaco mostrou ser bem tolerado na maioria dos casos, no entanto o facto de ser administrado por via intra-venosa e não sub-cutânea, deixa alguma relutância em aceita-lo como terapêutica complementar da asma ^[141] ^[142].

6.2.2 Estratégias Direccionadas às células Th2

a) IL-4

No início identificou-se a IL-4 como o principal mediador no processo inflamatório das alergias. Por muito tempo se pensou ser o elemento primordial para uma resposta Th2, e que na sua ausência a inflamação eosinofilia-Th2 e a produção de IgE não se verificaria. No entanto identificara-se outros mediadores que poderiam ter a mesma influência na resposta pelas células Th2 nomeadamente as interleucinas IL-25, IL-33, TSLP e ainda IL-13 que é expresso em maior extensão que IL-4 e virtualmente partilha toda a sua actividade. Tendo por base os fundamentos iniciais, foram desenvolvidos

fármacos direccionados para IL-4 seguindo a história natural do desenvolvimento de fármacos no tratamento da asma. Estes fármacos revelaram-se bastante eficientes no tratamento da patologia em animais, mas o mesmo não ocorreu em humanos ^[125].

As **porções solúveis do receptor IL-4R**, contendo a porção extracelular de IL-4R α têm como função ligar-se à IL-4 inibindo-a. A administração desta nova molécula por via inalatória foi realizada num grupo de sujeitos com asma leve a moderada e permitiu verificar uma melhoria nos sintomas, diminuindo a utilização de agonistas β 2, melhorando o VEF-1 e uma diminuição na HBR à metacolina. Não se verificaram efeitos adversos ou formação de anti-corpos para o IL-4R ^[146] ^[128]. Em estudos mais avançados (fase I/II) em indivíduos com asma persistente e moderada, o tratamento com IL-4R α durante 3 meses revelou novamente a importância deste fármaco, o que enfatiza a importância de IL-4 na patogenia da asma ^[128].

b) IL-13

Evidências a partir de modelos animais levaram a cabo vários ensaios clínicos com anticorpos dirigidos para IL-13, tendo sido desenvolvidos fármacos como o Lebrikizumab e CAT-354 ^[128].

CAT-354, um anticorpo monoclonal humano anti-IL-13 e **Lebrikizumab**, um anticorpo monoclonal humanizado têm ambos a capacidade de se ligar e impedir as acções de IL-13. Ambos de se encontram em ensaios clínicos de fase II, para averiguar padrões de eficácia e segurança ^[141]. Contudo as estratégias anti-IL-13, têm-se revelado desafortunadas, sendo um exemplo disso, o Anrukizumab, cujos estudos foram abandonados em 2009, por não se ter verificado a eficácia clínica pretendida ^[128]. O facto de se verificar o insucesso parcial de várias moléculas direccionadas para uma única interleucina (IL-4 ou IL-13), só comprova a multifactorialidade e heterogeneidade desta patologia. Isto levou a que a investigação seguisse na direcção de actuar nas redes inflamatórias de forma mais ampla. Foi proposto o desenvolvimento de fármacos com uma missão dupla de modular tanto IL-4 como IL-13. O conceito de que IL-4 e IL-13 possam ser modulados em simultâneo é plausível,

visto que ambos dependem da cadeia IL-4R α tanto para serem reconhecidos e transmitirem sinal (IL-4) como para transdução de sinal (IL-13) ^[125].

c) Unidade receptorial comum a IL-4/IL-13

AMG-317 trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado para IL-4R α . Em 2010 esta molécula foi submetida a ensaios clínicos de fase II em pacientes como asma grave. Verificou-se a boa tolerabilidade e segurança do fármaco assim como uma diminuição no número de exacerbações de asma, correspondendo ao aumento da dose de AMG317 administrada, principalmente nos pacientes que apresentavam sintomas de maior gravidade. A prova de que ocorreu um bloqueio IL-4/IL-13 revelou-se na redução da concentração de IgE, uma imunoglobulina que depende em muito da concentração destas citocinas. No entanto estes resultados não foram suficientes para que fossem considerados significantes ^[147].

Os resultados obtidos contrastam com aqueles verificados com a administração de **Pitrakinra** (AEROVANT TM) uma variante recombinante da IL-4 humana, que também se trata de um antagonista IL-4/IL-13 e interfere com a ligação destas citocinas ao seu receptor ^[125]. Em 2007, foram completados ensaios clínicos de fase IIA utilizando esta molécula, um recorrendo a administração subcutânea e outro utilizando uma formulação inalatória do fármaco. Ambos os estudos mostraram uma boa tolerância do fármaco, a capacidade deste reduzir a resposta tardia da asma após contacto com o alérgeno e uma diminuição nos valores de *volume de NO exalado* (FeNO) o que demonstra a diminuição da inflamação a nível pulmonar ^[148]. A administração de Pitrakinra também mostrou reduzir significativamente o VEF-1 e a área sob a curva de VEF-1, evidenciando uma melhoria na função respiratória dos indivíduos em teste ^{[148][149]}.

Em 2009 iniciaram-se ensaios clínicos de fase IIB utilizando a formulação inalatória de pó seco. Em Junho de 2010 os resultados foram conhecidos, mostrando que esta molécula se mostrava eficaz no tratamento de um grupo restrito de pacientes com asma eosinofílica, ao passo que em pacientes asmático não eosinofílicos não se verificou uma considerável diferença entre o tratamento com placebo ou pitrakinra.

Mais estudos sobre esta molécula revelam-se de grande interesse tendo em conta que no mundo existem cerca de 3,5 milhões de pessoas com asma eosinofílica, que poderiam beneficiar directamente desta descoberta [150].

AIR645 trata-se de um inibidor duplo das citocinas IL-4 e IL-13, implicadas na patogénia da asma. É uma molécula “anti-sense” que mimetiza a cadeia de mRNA que codifica a sub-unidade α do receptor IL-4R. Esta cadeia nucleotídica (AIR645) liga-se então ao mRNA da sub-unidade α do receptor IL-4R impedindo a sua transcrição pela ARN polimerase. Em 2009 foram publicados os resultados de um ensaio clínico de fase I, relatando que a inalação deste fármaco era segura, bem tolerada e que o seu efeito era proporcional à dose administrada. Em 2010 foi iniciada a fase IIA dos ensaios clínicos em 30 pacientes, mas até à data os resultados ainda não são conhecidos [128] [151].

d) Factor de transcrição STAT-6

Após a ligação de IL-13 ou IL-4 ao receptor IL-4R tipo II, a transdução do sinal dá-se pela acção de várias cinases denominadas *just another kinase* (JAKs), enzimas que têm a capacidade de fosforilar os resíduos de tirosina de moléculas de sinalização como o STAT-6. Os dímeros de STAT-6 deslocam-se para o núcleo celular e activam a transcrição de vários genes, incluindo o gene do receptor de membrana CD23 e o MHC-II nas células B, IL-4 e IL-13 nas células T e eotaxina nos fibroblastos (figura 9) [128].

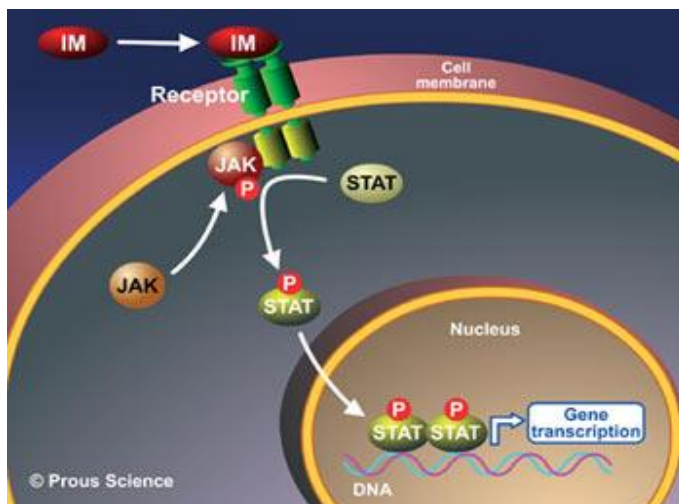


Figura 9 - Transcrição do sinal promovido pelas interleucinas IL-4 e IL-13 via STAT-6. A ligação da IL ao seu receptor conduz à activação da cinase *just another kinase* (JAK). Esta enzima leva à fosforilação do factor de transcrição STAT-6 que migra até ao núcleo onde dimeriza e se liga a promotores de genes “pró-inflamatórios” promovendo a sua transcrição.

Têm sido feitas algumas abordagens experimentais com o intuito de causar inibição directa do STAT-6. Estão em estudo pequenas moléculas inibitórias, terapêutica “antisense” e RNA de interferência ^[128].

A molécula **YM-341619** que diminui a expressão de genes repórter dependentes de STAT-6 induzidos por IL-4 mostrou ter a capacidade de inibir a resposta Th2, por inibir selectivamente a diferenciação de células T CD4⁺ no subgrupo Th2. Em modelos animais (ratinhos), verificou-se que este fármaco reduz os níveis de IgE mas não de IgG2a, reduz os níveis de IL-4 e IL-13 nos esplenócitos sem aumentar a produção de INF- γ , reduz a expressão de GATA-3 (factor de transcrição Th2), diminui a acumulação de eosinófilos nos pulmões e ainda a hiperreactividade brônquica ^[128] ^[152].

STAT-6-IP trata-se de um péptido inibidor do STAT-6, desenvolvido por engenharia genética. Este composto inibe a produção de IL-4 e IL-13 dependente de STAT-6, assim como a produção de eotaxina-3 induzida por IL-4 em células epiteliais da linhagem (BEAS-2B), no entanto a produção de INF- γ não é afectada o que demonstra especificidade na inibição da produção de citocinas específicas de células Th2 ^[128] ^[153].

Na realidade estas moléculas ainda não entraram na fase de ensaios clínicos, no entanto o facto de STAT-6 se tratar de um alvo promissor no que toca ao controlo da inflamação, merece destaque nesta secção.

6.2.3 Estratégias Anti-Eosinófilos

Atendendo ao facto de muitos pacientes asmáticos apresentarem uma proeminência de eosinófilos nas secreções e ao seu papel na patogénese de várias doenças respiratórias de origem alérgica, muitas tentativas têm sido feitas com o objectivo de bloquear os efeitos mediados pelos eosinófilos ^[141].

A inflamação eosinofílica, normalmente decorre de um aumento dos níveis da IL-5, uma citocina importante na diferenciação e recrutamento de eosinófilos. Foram então desenvolvidas estratégias que envolvem a utilização de anticorpos monoclonais para IL-5 ^[141]. Um dos fármacos desenvolvidos foi o **mepolizumab**. Em 3 ensaios clínicos, envolvendo pacientes com asma, o bloqueio desta citocina por mepolizumab não resultou em melhorias significativas. Assim num ensaio promovido por Nair P. e

colegas, esta molécula foi testada num grupo mais restrito de pacientes, cuja taxa de eosinófilos nas secreções se mantinha elevada (>3%) mesmo após o tratamento com prednisolona. Após tratamento com mepolizumab verificou-se uma diminuição nos níveis de eosinófilos tanto no sangue como nas secreções brônquicas, diminuição nas exacerbações de asma. No entanto estes resultados apesar de constituírem avanços na terapêutica da asma eosinofílica, apenas são relevantes para um grupo específico de pacientes, e mesmo nestes os efeitos terapêuticos são modestos ^[154].

6.2.4 Estratégias direccionadas a canais de membrana de K⁺

Células como os leucócitos e mastócitos são conhecidas como não-excitáveis, por não serem capazes de gerar potenciais de acção. No entanto estas possuem vários canais iónicos de membrana (K⁺, Ca²⁺, Cl⁻), sendo de particular interesse dois dos canais de potássio que nela se encontram. São eles o canal de K⁺ dependente de voltagem K_v1.3 expresso nas células T produtoras de INF-γ e o canal de K⁺ activado por cálcio K_{Ca}3.1 expresso nas células T, mastócitos, macrófagos, células musculares lisas, fibroblastos e células epiteliais ^[155].

Ambos os canais desempenham funções importantes, na activação, migração e proliferação celular através da regulação do potencial de membrana e sinalização produzida pelo cálcio. Os canais de K⁺ têm a capacidade de manter o potencial de membrana negativo durante a activação celular o que permite o influxo de Ca²⁺ na célula. Num artigo de revisão, Bradding P. e Wulff H. colocam a hipótese dos mecanismos celulares dependentes de K_v1.3 e K_{Ca}3.1 serem determinantes na fisiopatologia da asma ^[155]. Se assim for, estes poderão constituir novos alvos terapêuticos no tratamento da asma.

Nas células T esse influxo de Ca²⁺ resulta num aumento da concentração de Ca²⁺ citosólico, necessário para que ocorra a translocação do *factor nuclear das células T activadas* (NFAT) para o núcleo e se inicie novo processo de transcrição e consequentemente aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias e proliferação das células T. O bloqueio destes canais, e em particular **K_{Ca}3.1** interfere na activação

das células T e poderá antever um efeito anti-inflamatório, ao ser inibida a secreção de algumas citocinas pró-inflamatórias^[155].

Nos mastócitos apenas se verifica a presença de receptores $K_{Ca3.1}$. O bloqueio destes canais com **caribdotoxina** (péptido derivado do veneno do escorpião *Leiurus Quinquestriatus*) atenua a libertação de histamina dependente de IgE^[155]. O bloqueio de $K_{Ca3.1}$, neste caso com *triarilmetano-34* (**TRAM-34**) não inibiu a proliferação dos mastócitos, no entanto a migração destas células em direcção à quimiocina CXCL10 baixou, assim como os níveis de TNF- α e o factor de crescimento dos mastócitos CSF. Estes achados sugerem que o bloqueio de canais $K_{Ca3.1}$ tem um grande potencial, no tratamento da asma assim como outras doenças inflamatórias, nas quais os mastócitos participem^[156].

Também ocorre expressão dos canais $K_{Ca3.1}$ no músculo liso tanto de indivíduos saudáveis como asmáticos^[155]. Através da utilização de células musculares lisas de pulmões humanos, verificou-se que *in vitro*, expressão de $K_{Ca3.1}$ é aumentada pela acção de dois factores de crescimento, o *fibroblast growth factor* ou factor de crescimento dos fibroblastos (FGF) e TGF- β , e que a inibição destes canais com TRAM-34 leva a uma redução da proliferação do músculo liso^[157]. O facto do bloqueio dos canais $K_{Ca3.1}$ inibir a proliferação do músculo liso nos brônquios, torna mais evidente que futuras técnicas de bloqueio destes canais possam contribuir para o tratamento da asma crónica, prevenindo o aumento da massa de músculo liso associada à remodelação das vias aéreas^[157].

No entanto apenas **ICA-17043** (Senicapoc[®]) um inibidor dos canais $K_{Ca3.1}$ desenvolvido pelos laboratórios Icagen Inc. entrou na fase de ensaios clínicos. A administração oral desta molécula a um modelo de asma animal (ovelha), mostrou inibir a resposta tardia da asma assim como o desenvolvimento de HRB que se seguia à inalação ou injeção de alérgeno. Este fármaco encontra-se actualmente em ensaios clínicos de fase II para avaliar o seu potencial terapêutico no tratamento da asma em humanos^[158].

6.2.5 Estratégias direccionadas aos Mastócitos

Um dos pontos mais atractivos, no desenvolvimento de fármacos para doenças com componente alérgica são os mastócitos. A Syk é uma tirosina cinase intracelular importante no processo de desgranulação dos mastócitos. Quando ocorre a ligação cruzada de IgE aos seus receptores de alta afinidade no mastócito, a cinase Syk é activada, levando à desgranulação e síntese de mediadores inflamatórios como as citocinas, prostaglandinas e leucotrienos.

Dois antagonistas para a cinase Syk foram desenvolvidos. O **R112**, utilizado num estudo preliminar de 2 dias mostrou ser eficiente na melhoria dos sintomas de indivíduos com rinite alérgica ^[141]. Recentemente uma formulação inalatória de **R343**, outro inibidor da cinase Syk desenvolvido pela Rigel Pharmaceuticals Inc., concluiu positivamente os ensaios clínicos de fase I e estão planeados ensaios clínicos de fase II ^[159].

6.2.6 Outras direcções

a) Agonistas dos receptores nucleares PPAR- γ

Outra das abordagens, direccionadas à componente inflamatória na asma consiste na utilização de agonistas PPAR como as Glitazonas. Os PPAR são factores de transcrição activados por ligandos que pertencem à superfamília dos receptores hormonais. PPAR- γ regula vários processos metabólicos nos quais se incluem a regulação da libertação de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos activados, células epiteliais e eosinófilos como IL-5 e eotaxina importantes na activação, sobrevivência e recrutamento de eosinófilos (**figura 10**) ^[143] ^[144]. A **Troglitazona**, um agonista para este receptor mostrou reduzir tanto a sobrevivência induzida por IL-5 dos eosinófilos, como o recrutamento dos mesmos induzido pela eotaxina, em modelos animais ^[144].

Estes fármacos que actualmente são utilizados na *diabetes mellitus tipo II*, poderão também mostrar-se eficientes no tratamento da asma ^[141].

Num outro modelo animal foi demonstrado o efeito benéfico dos agonistas de PPAR- γ no tratamento da inflamação e HBR. A **Ciglitazona** reduziu significativamente a secreção de muco e deposição de colagénio melhorando a capacidade respiratória [144].

Um ensaio clínico levado a cabo entre 2005-07, mostrou a capacidade de um outro agonista PPAR- γ , a **Rosiglitazona** no controlo das respostas inflamatórias no pulmão. 46 indivíduos fumadores cuja resposta a corticosteróides era baixa voluntariaram-se para este estudo. Um grupo foi tratado com dipropionato de beclometasona e outro com Rosiglitazona. Verificou-se que a Rosiglitazona produziu melhorias na função respiratória ao elevar o VEF-1 em 25 a 75%, em comparação com a Beclometasona. Estes resultados deixam antever o potencial terapêutico destes agonistas PPAR- γ no tratamento da asma neste sub-grupo de indivíduos resistentes ao tratamento com anti-inflamatórios esteróides [145].

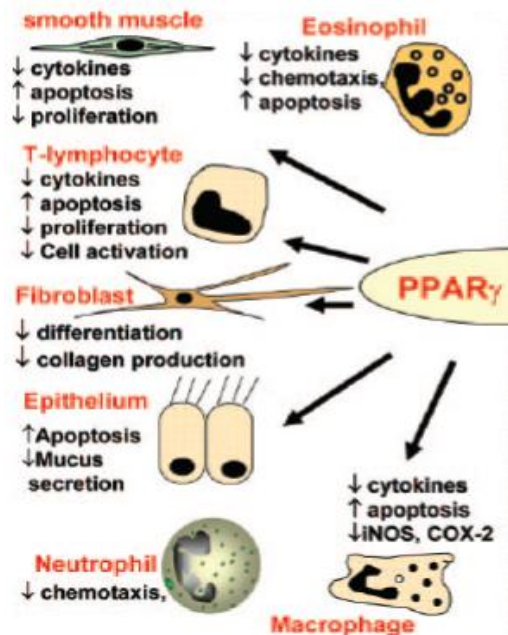


Figura 10 - Efeito dos agonistas dos receptores PPAR- γ , em várias células existentes no pulmão. [143].

b) Antagonistas da PGD2

Para além dos fármacos já descritos, outras estratégias para o tratamento desta patologia têm sido desenvolvidas, como o antagonismo de mediadores inflamatórios como a PGD2, e o bloqueio de citocinas inflamatórias como o TNF- α , IL-5 e IL-9 [141]. Um antagonista do receptor CD294 (ou CRTH2) para a PGD2, envolvido na migração de leucócitos e que se encontra presente nas células Th2, eosinófilos e basófilos tem sido investigado. Tem o nome comercial de **Setipirant**[®] e depois de se ter provado o mecanismo de acção deste fármaco em 18 indivíduos asmáticos, nos quais se verificou uma melhoria do VEF, foi recentemente iniciado um ensaio clínico de fase IIB cujos resultados só deverão estar disponíveis em 2012 [160].

III- CONCLUSÃO

Desde os tempos de Moses Maimonides (1135-1204), até aos dias de hoje, muito mudou na definição, caracterização e tratamento de patologia tão complexa como a Asma. Mundialmente, revela-se uma das doenças crónicas respiratórias com maior prevalência. Estudos de larga escala como o ISAAC e ECRHS, mostram que a prevalência desta patologia está a aumentar em países em desenvolvimento e a estabilizar nos países desenvolvidos. Estima-se que anualmente ocorram cerca de 250.000 fatalidades em todo mundo devido à asma, sendo os países da Ásia, África e América do Sul os mais fustigados. Associada também a uma elevada morbilidade traduzida no aumento do número de internamentos e perda de dias de escola ou trabalho, a asma mostra-se uma patologia com elevado impacto económico a nível mundial.

Após a investigação que realizei, vejo que dificilmente alguma outra patologia poderá colher tanta oferta bibliográfica como a asma brônquica. Uma doença multifacetada, onde os vários mecanismos patogénicos dos vários intervenientes se entrecruzam levando a um rol de dúvidas e a uma especulação contínua acerca da sua origem e eventual cura. Na abordagem da fase precoce e tardia da asma com origem extrínseca, responsável por 70% de todos os casos de asma, procurei identificar os diferentes intervenientes celulares e mediadores químicos por eles libertados.

Tendo por base uma primeira sensibilização do indivíduo ao alérgeno ou agente químico, a fase precoce da asma extrínseca pode assim caracterizar-se por uma libertação de IgE pelos linfócitos B, cuja ligação aos receptores FcεR-1 existentes na superfície do mastócito, promove a extrusão dos seus grânulos ricos em agentes vasoactivos e espasmogénicos com principal destaque para a histamina e para os mediadores lipídicos derivados do ácido araquidónico (LTs prostanoídes e PAF).

A fase tardia, ocorre 4-6h após o contacto inicial com o alérgeno e pode persistir por cerca de 1 a 2 dias. Caracteriza-se pelo recrutamento de várias células inflamatórias (macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos) até aos brônquios e libertação dos vários mediadores, onde se podem identificar um vasto role de citocinas, quimiocinas e factores de crescimento.

A dinâmica deste processo inflamatório, e a ordem pela qual ocorre a migração das várias células inflamatórias para o tecido pulmonar são ainda hoje questões por esclarecer em absoluto, no entanto é de salientar a importância do balanço entre os linfócitos auxiliares Th1 e Th2 para o propagar da inflamação. Uma maior expressão dos linfócitos Th2 por estimulação dos factores de transcrição STAT-6 e GATA-3 via IL-4R em detrimento dos linfócitos Th1 parece cada vez mais evidente, uma das condições para o perpetuar da inflamação crónica.

Recentemente reconheceu-se a importância da remodelação brônquica no processo asmogénico, já que não determina apenas a obstrução irreversível nas asma graves, como também a obstrução desde muito cedo revelada pela deposição de reticulina e matriz celular sob a membrana basal, na camada reticular.

Finalizando a análise dos vários intervenientes no processo inflamatório da asma, posso chegar à conclusão de que determinada característica da asma, não pode ser explicada meramente pela variação num dos factores. Novas estratégias terapêuticas poderão passar pela utilização conjunta de vários fármacos dirigidos a citocinas e quimiocinas diversas. Actualmente a utilização de imunomoduladores representa uma nova era no tratamento desta doença inflamatória. Para tal os ensaios clínicos, são fulcrais para despistar eventuais moléculas que inicialmente se revelam promissoras no tratamento de modelos animais mas que em humanos ficam aquém das expectativas.

IV-BIBLIOGRAFIA

- [1]- World Health Organization Publications – Chronic Respiratory Diseases. Disponível em: http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf. Acesso em 19 de Março de 2011
- [2]- 4º Inquérito Nacional de Saúde – 2005/2006. Instituto Nacional de Estatística e Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 3 de Agosto de 2007
- [3]- ÁVILA, R., MENDES, J.P., ARROBAS, A.M., ALMEIDA, A.B., & LUCAS, C.G. (2003). Asma Brônquica. In: GOMES, M.J.M. & SOTTO-MAYOR, R. (eds) *Tratado de Pneumologia*, Vol.1, pp.875-879. Pemaner Portugal, Lisboa.
- [4]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2010). Definition And Overview. In: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pp.1-14
- [5]- MURDOCH, J.R. & LLOYD, C.M. (2010). Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 690:24-39
- [6]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2002). Mechanisms of Asthma. In:Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pp.49-59
- [7]- BARNES, P.J. (2008). Asthma. In: FAUCI, A.S., BRAUNWALD, E., KASPER, D.L., HAUSER, S.L., LONGO, D.L., JAMESON, J.L. & LOSCALZO, J. (eds) *Harrison's – Principles of Internal Medicine 17th edition*, pp. 1596-1607. Mac Graw Hill, New York.
- [8]- HOMER, R.J. & ELIAS J.A. (2005). Airway Remodeling in Asthma: Therapeutic Implications of Mechanisms, *Physiology*. 20:28–35
- [9]- CLARK, T.J.H. (1992). Definition and clinical categories of asthma. In: CLARK, T.J.H. & GODFREY, S., LEE, T.H. (eds) *ASTHMA, 3th edition*. pp.1-13. Chapman & Hall medical, Cambridge
- [10]- KUMAR, V. & MAITRA, A. (2007). The Lung. In: KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N. & MITCHELL, R.N. (eds) *Robbins Basic Pathology, 8th edition*. pp 489-492. Saunders/Elsevier, China
- [11]- CASALE, T.B. & DIMOV, V. D. (2/10/2010). Immunomodulators for Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 4:228-234
- [12]- Asthma and allergy Foundation of America. *Asthma a Disease of Antiquity*. Disponível em: http://www.aafa-ca.com /asthma_history.php. Acesso em 19 Março de 2011
- [13]- SUSSMANN, M. (27/11/1968). *Maimonides' Treatise on Asthma*. *Dis. Chest*. 54:48-52

- [14]- HOLGATE, S. & DAHLÉN, S-E. (1997). From Slow Reacting Substance to Leukotrienes. In: HOLGATE, S. & DAHLÉN, S-E. (eds) *SRS-A to Leukotrienes – The Dawning of a New Treatment*. pp.1-23. Blackwell Science, London
- [15]- SAKULA, A. (1984). *Sir John Floyer's A Treatise of the Asthma (1698)*. *Thorax*. 39:248-254
- [16]- SAKULA, A. (1985). *Henry Hyde Salter (1823-71): a biographical sketch*. *Thorax*. 40:887-888
- [17]- PERSSON C. GA. (1985). *On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter*. *Thorax*. 40:881-886
- [18]- SELF, T.H., CHRISMAN, C.R. & FINCH, C.K. (2008). Pulmonary Disorders: Asthma. In: KODA-KIMBLE, M.A., YOUNG, L. Y., ALLDREDGE, B.K., CORELLI, R.L., GUGLIELMO, B.J., KRADJAN, W.A. & WILLIAMS, B.R. (eds) *Applied therapeutics – The clinical use of drugs*, 9th edition. pp. 22:1-38. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (EUA)
- [19]- AYRES, J.G. (23/6/1990). Late onset asthma, *BMJ*. 300:1602-1603
- [20]- (2002). Hypersensitive Reactions. In: GOLDSBY, R.A., KINDT, T.J., KUBY, J. & OSBORNE, B.A. (eds), *Immunology, Fifth Edition*. p.361-386
- [21]- LAPRISE, C. & BOULET, L.P (1997). Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 156:403-409
- [22]- STERK, P.J. (1995). The place of airway hyperresponsiveness in the asthma Phenotype. *Clinical and Experimental Allergy*. 25:8-1
- [23]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2002). Risk Factors. In: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, pp.27-42
- [24]- STERK, P.J. & BEL, E.H. (1989). Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J*. 2:267-274
- [25]- MILLER, J. E. (2000). The Effects of Race/Ethnicity and Income on Early Childhood Asthma Prevalence and Health Care Use. *American Journal of Public Health*; 90:428-430
- [26]- LITONJUA, A.A., CAREY, V.J., WEISS, S.T. & GOLD, D.R. (1999) Race, socioeconomic factors, and area of residence are associated with asthma prevalence. *Pediatric Pulmonology*. 28:394-401
- [27]- GRANT, E.N., LYTTLE, C.S., WEISS, K.B. (2000). The Relation of Socioeconomic Factors and Racial/Ethnic Differences in US Asthma Mortality, *American Journal of Public Health*. 90:1923-1925

- [28]- PEI, L., CHEN, G., MI, J., ZHANG, T., SONG, X., CHEN, J., JI, Y., LI, C. & ZHENG, X. (2010). Low Birth Weight and Lung Function in Adulthood: Retrospective Cohort Study in China, 1948–1996. *Pediatrics*. 125:899-905
- [29]- ÖRTQVIST, A. K., LUNDHOLM, C., CRALSTRÖM, E., LICHENSTEIN, P., CNATTINGIUS, S., ALMQVIST C. (2009). Familial Factors Do not Confound the Association Between Birth Weight and Childhood Asthma, *Pediatrics*. 124:737-743
- [30]- POLOSA, R., RUSSO, C., CAPONNETTO, P., BERTINO, G., SARVÀ, M., ANTIC, T., MANCUSO, S. & AL-DELAIMY, W.K. (2011). Greater severity of new onset asthma in allergic subjects who smoke: a 10-year longitudinal study. *Respiratory Research*.12:16
- [31]- BÉNÉDICTE, L., NEUKIRCH, C., JARVIS, D., CHINN, S., BURNEY, P. & NEUKIRCH, F. (2001). Does Living on a Farm during Childhood Protect against Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopy in Adulthood?. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:1829-1834
- [32]- OWNBY, D.R., JOHNSON, C.C. & PETERSON, E.L. (28/8/2002). Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age, *JAMA*. 288(8):963-972
- [33]-MELÉN, E., WICKMAN, M., NORDVALL, S.L, VAN HAGE-HAMSTEN, M, & LINDFORS, A. (2001). Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy*. 56(7): 646-52 (arranjar artigo)
- [34]- BURGE, P. S. (1992). Occupational and environmental asthma. In: CLARK, T.J.H. & GODFREY, S., LEE, T.H. (eds) *ASTHMA, 3th edition*. pp.308-340. Chapman & Hall medical, Cambridge
- [35]- BLANC, P.D. & TOREN, K. (1999). How Much Adult Asthma Can Be Attributed to Occupational Factors?, *Am J Med*. 107:580-587
- [36]- SASTRE, J. & QUIRCE, S. (2007). World Allergy Organization- *Sensitizing Agents Inducers of Occupational Asthma, Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Bronchitis*. Disponível em: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/occupational_allergens/. Acesso em 13 Abril de 2011
- [37]- MOIRA, C.Y. & MALO, J-L. (1995). Occupational Asthma – Current Concepts. *The New England Journal of Medicine*. 333(2):107-112
- [38]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2002). Diagnosis & Classification. In:Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pp.67-80
- [39]- SIGURS, N., BJARNASON, R., SIGURBERGSSON, F., KJELMANN, B. (2000). Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 161:1501-1507.

- [40]- OH, J-W. (2006). Respiratory Viral Infections and Early Asthma in Childhood, *Allergology International*. 55(4):369-372
- [41]- BODNER, C., ANDERSON, W.J., REID, T.S., & GODDEN, D.J. (2000). Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. *Thorax*. 55:383–387
- [42]- ILLI, S., VON MUTIUS, E., LAU, S., BERGMANN, R., NIGGEMANN, B., SOMMERFELD, C. & WAHN, U. (17/02/2001). Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*.322:391-395
- [43]- STEIN, R.T., SHERRILL, D., MORGAN, W.J., HOLBERG, C.J., HALONEN, M., TAUSSIG, L.M., WRIGHT, A.L. & MARTINEZ, F.D. (1999). Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* .354:541–45
- [44]-KASZNIA-KOCOT, J., KOWALSKA, M., GORNY, R.L., NIESLER, A. & WYPYCH-SLUSARSKA, A. (2010). Environmental Risk Factors for Respiratory Symptoms and Childhood Asthma, *Ann Agric Environ Med*. 17:221–229
- [45]- MIYAKE, Y., TANAKA, K. & ARAKAWA, M. (2011). Sibling number and prevalence of allergic disorders in pregnant Japanese women: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Public Health*.11:561
- [46]- FEARY, J.R., VENN, A.J., MORTIMER, K., BROWN, A.P., HOOL, D., FALCONE, F.H., PRITCHARD, D.I. & BRITTON, J.R. (2009). Experimental hookworm infection: a randomized placebo controlled trial in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 40:299–306
- [47]- RENNARD, S.I. (2004). Cigarette Smoke in Research. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 31:479–480
- [48]- ROELANDS, J., JAMISON, M.G., LYERLY, A.D. & JAMES, A.H. (2009). Consequences of Smoking during Pregnancy on Maternal Health. *Journal of Women’s Health*. 18(6):867-872
- [49]- ZHANG, X., XU, Y-J., LIU, X-S. & ZHANG Z-X. (2010). Cigarette smoke extract promotes proliferation of airway smooth muscle cells in asthmatic rats via regulating cyclin D1 expression. *Chin Med J*. 123(13):1709-1714
- [50]- INVERNIZZI, G, RUPRECHT, A., DE MARCO, C., MAZZA, R., NICOLINI, G. & BOFFI, R. (2009). Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance, *Respiratory Research*, 10(48):1-10
- [51]- MACKAY, D., HAW, S., AYRES, J.G., FISCHBACHER, C. & PELL, J.P. (2010). Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Childhood Asthma. *N Eng J Med*. 363:1139-45

- [52]-MASOLI, M., FABIAN, D., HOLT,S. & BEASLEY, S. (2004). Global Initiative for Asthma (GINA) program: The Global Burden of Asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. 59:469–478
- [53]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2002). The Burden of Asthma. In:Global Strategy for Asthma Management and Prevention. pp.11-21
- [54]- FERREIRA, L.N., BRITO, U. & FERREIRA,P.L. (2010).Qualidade de vida em doentes com asma. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 16(1):23-55
- [55]- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood: (ISAAC) Phase III Results (2003). Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/results/ results.php>. Acesso em: 23 Maio de 2011
- [56]- FALCAO, H., RAMOS, E., MARQUES, A., & BARROS, H.(2008). Prevalência da asma e da rinite em adolescentes de 13 anos do Porto. *Revista de Pneumologia Portuguesa*. 16(6):747-768
- [57]- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood: (ISAAC) Phase III (2003). Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethree.html>. Acesso em: 23 Maio de 2011
- [58]- European Community Respiratory Health Survey II (ECRHS-II): What is ECRHS III?. Disponível em: <http://www.ecrhs.org/>. Acesso em: 23 Maio de 2011
- [59]- ASTHMA U.K. Asthma in the UK today- Where do We Stand (2004). Disponível em: http://www.asthma.org.uk/all_about_asthma/publications/where_do_we_stand.html. Acesso em: 28 Maio de 2011
- [60]- MOORMAN, J.E., RUDD, R.A., JOHNSON, C.A., KING, M., MINOR, P., BAILEY, C., SCALIA, M.R. & AKINBAMI, L.J. (2007). National surveillance for asthma – United States 1980-2004. *MMWR*. 56:1-54. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5608a1.htm>. Acesso em: 28 Maio de 2011
- [61]- GEORGE, M., CAMPBELL, J. & RAND, C. (2009). Self-Management of Acute Asthma among Low-Income Urban Adults. *J Asthma*. 46(6):618-624
- [62]- BRAMAN, S.S. (2006).The Global Burden of Asthma. *Chest*. 130:4S-12S
- [63]- SABOGA, F. (14/07/2002). Programa Nacional de Controlo da Asma. Disponível em: www.ensp.unl.pt/saboga/prosaude/eumahp/asma. Acesso em: 28 Maio de 2011
- [64]- BAHADORI, K., DOYLE-WATERS, M.M., MARRA, C., LYND, L., ALASALY, K., SWISTON, J., & FITZGERALD, J.M. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*. 9(24):1-16

- [65]- STERK, P. J., (1995). The place of airway hyperresponsiveness in the asthma phenotype. *Clinical and Experimental Allergy*. 25(S2):8-1
- [66]- TANAKA, H., YAMADA, G., SAIKAI, T., HASHIMOTO, M., TANAKA, S., SUZUKI, K., FUJII, M., TAKAHASHI, H., & ABE, S. (2003). Increased Airway Vascularity in Newly Diagnosed Asthma Using a High-magnification Bronchovideoscope. *Am J Respir Crit Care Med*. 168:1495–1499
- [67]- CARROLL, M.P., GRATZIOU, C. & HOLGATE, S.T.(1992). Inflammation and inflammatory mediators in asthma. In: CLARK, T.J.H. & GODFREY, S., LEE, T.H. (eds) *ASTHMA, 3th edition*. pp.308-340. Chapman & Hall medical, Cambridge
- [68]- KAY, A.B., HENSON, P.M., HUNNINGHAKE, G.W., IRVIN, C., LICHENSTEIN, L.M. & NADEL, J.A. (1989). Cellular Mechanisms. In: HOLGATE S.T. (ed.) *The Role of Inflammatory Processes in Airway Hyperresponsiveness*.pp.151-178. Blackwell Scientific Publications, Oxford
- [69]- RANKIN, J.A., SNYDER, P.E., SCHACHTER, E.N. & MATTHAY, R.A. (1984) Bronchoalveolar lavage. Its safety in subjects with mild asthma. *Chest*.85:723-728
- [70]- L J SMITH, L.J. (1981).Bronchoalveolar lavage today. *Chest*. 80:251-252
- [71]-ARROBAS, A.M. (2003). Formas clínicas, diagnóstico e diagnóstico diferencial. In: GOMES, M.J.M. & SOTTO-MAYOR, R. (eds) *Tratado de Pneumologia*, Vol.1, pp.889-894. Pemanyer Portugal, Lisboa.
- [72]- SAKULA, A. (1986). Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax*. 41:503-507
- [73]- DRAZEN, J.M., HIRSCHMAN, C., MACKLEM, P.T., PAUWELS, R., PERMUT, S. & PERSSON, C. (1989). Physiology. In: HOLGATE S.T. (ed.) *The Role of Inflammatory Processes in Airway Hyperresponsiveness*.pp.108-150. Blackwell Scientific Publications, Oxford
- [74]- PEPYS, J. & HUTCHCROFT, B.J. (1975). Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 112(6):829-859
- [75]- ISHIZAKA, K. & ISHIZAKA, T. (1970). Biological Function of γ E Antibodies and Mechanisms of Raginic Hypersensitivity. *Clin Exp Immunol*. 6:25-42
- [76]- GOUNNI, A.S. (2006). The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI): a critical regulator of airway smooth muscle cells?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*.291:312-321
- [77]- PEPYS, J. (1975). Effects of disodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on asthmatic reactions to bronchial provocation tests, *Acta Allergol*. 30 suppl 12: 33-50.
- [78]- ROBERTSON, D.G., EPSTEIN, S.W. & WARRELL, D.A. (1969).Trial of Disodium Cromoglycate in Bronchial Asthma. *Brit Med J*. 1:552-554

- [79]- BURGHER, L.W., ELLIOTT, R.M. & KASS, I. (1971). A Perspective on the Role of Cromolyn Sodium as an Antiasthmatic Agent. *Chest*. 60:210-213
- [80]- FOREMAN, J.C. & GARLAND, L.G. (1976). Cromoglycate and other antiallergic drugs: a possible mechanism of action. *Brit Med J*. 1:820-821
- [81]- FREDHOLM, B.B., BRODIN, K. & STRANDBERG, K. (1979). On the mechanism of relaxation of tracheal muscle by theophylline and other cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*.45(5): 336-44.
- [82]-NEAL, M.J.(2009). Asthma, hay fever and anaphylaxis. In: NEAL, M.J. (ed.) *Medical Pharmacology at a Glance* 6th ed. pp.28-29. Wiley-Blackwell, Singapore.
- [83]- HIDI, R., TIMMERMANS, S., LIU, E., SCHUDT, C., DENT, G., HOLGATE, S.T. & DJUKANOVIC, R. (2000).Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. *Eur Respir J*. 15: 342-349
- [84]- BRADDING, P. (2007). Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma. *Eur Respir J*. 29(5):827-830
- [85]- BRADDING, P. & HOLGATE, S.T. (1999). Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit Rev Oncol Hematol*. 31:119–133. Disponível em: <http://books.google.pt>
- [86]- BRZEZINSKA-BLASCZYK, E. (2010). Mast Cells as a Source and Target for Histamine. In: KHARDORI, N., KHAN, R.A., TRPATHI, T. & SHAHID, M. (eds) *Biomedical Aspects of Histamine: Current Perspectives* 1st ed. pp.247-253. Springer, New York. Disponível em: <http://books.google.pt>. Acesso em: 11 Junho de 2011
- [87]- ZHANG, J., ALCAIDE, P., LIU, L., SUN, J., HE, A., LUSCINSKAS, F.W. & SHI, G-P (2011).Regulation of Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression by Mast Cells, Macrophages, and Neutrophils. *PloS ONE*. (1):1-10
- [88]- CHAI, O.H., HAN, E-H., LEE, H-K. & SONG, C.H. (2011). Mast cells play a key role in Th2 cytokine-dependent asthma model through production of adhesion molecules by liberation of TNF α . *Exp Mol Med*. 43(1):35-43
- [89]- VARGHESE, M. & LOCKEY, R.F. (2008). Aspirin-Exacerbated Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 4(2):75-83
- [90]- JUNIOR, S.D.D. & PIRES, G.V. (2006). Asma induzida por Aspirina. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 29(4):161-166
- [91]- PARK, G.Y. & CHRISTMAN, J.W. (2006). Involvement of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in the molecular pathogenesis of inflammatory lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 290:L797–L805

- [92]- SIMMONS, D.L., CHANDRASEKHARAN, N.V., DAI, H., ROOS, L.K., EVANSON, J.T. & ELTON, T.S. (2002). COX-3, a COX-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS*. 99(21):13926–31
- [93]- BOTTING, R.M. (2010). Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacol Rep*. 62:518-525
- [94]- HARDY, C.C., ROBINSON, C., TATTERSFIELD, A.E., HOLGATE, S.T. (1984). The Bronchoconstrictor Effect of Inhaled Prostaglandin D2 in Normal and Asthmatic Men. *N Engl J Med*. 311(4):209-213
- [95]- HARTERT, T.V., DWORSKI, R.T., MELLEN, B.G., OATES, J.A., MURRAY, J.J. & SHELLER J.R. (2000). Prostaglandin E2 decreases Allergen-stimulated Release of Prostaglandin D2 in Airways of Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 162:637-640
- [96]- BABU, K.S. & SALVI, S.S. (2000). Aspirin and Asthma. *Chest*. 118:1470-1476
- [97]- FILHO P. D'A. T. (2011). Asma Brônquica – Mediadores Lipídicos. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>. Acesso em: 19 Junho de 2011
- [98]- DRAZEN, J.M., AUSTEN, K.F., LEWIS, R.A., CLARK, D.A., GOTO, G., MARAFAT, A. & COREY, E.J. (1980). Comparative airway and vascular activities of leukotrienes C-1 and D in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 77(7):4354-4358
- [99]- ADELROTH, E., MORRIS, M.M., HARGREAVE, F.E. & O'BRIEN, P.M. (1986). Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patients with asthma and normal controls. *N Engl J Med*. 315(8):480-4
- [100]- O'HICKEY, S.P., ARM, J.P., REES, P.J., SPUR, B.W. & LEE, T.H. (1988). The relative responsiveness to inhaled leukotriene E4, methacholine and histamine in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J*. 1(10):913-7
- [101]- PARUCHURI, S., JIANG, Y., FENG, C., FRANCIS, S.A., PLUTZKY, J. & BOYCE, J.A. (2008). Leukotriene E4 Activates Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ and Induces Prostaglandin D2 Generation by Human Mast Cells. *J Biol Chem*. 283(24):16477–16487
- [102]- HALLSTRAND, T.S. & HENDERSON, W.R. (2010). An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 10(1):60–66
- [103]- MULDER, A., GAUVREAU, G.M., WATSON, R.M. & O'BYRNE, P.M. (1999). Effect of Inhaled Leukotriene D4 on Airway Eosinophilia and Airway Hyperresponsiveness in Asthmatic Subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 159:1562–1567

- [104]- BUSH, A., LEX, C., ZACHARASIEWICZ, A., PAYNE, D.N.R., WILSON, N.M., NICHOLSON, A.G., KHARITONOV, S.A. & BARNES, P.J. (2006). Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes and airway remodeling in childhood asthma: a pilot study. *Respiratory Research*. 7:63
- [105]- HOLGATE, S.T., ABRAHAM, W.M., BARNES, P.J. & LEE, T.H. (1989). Pharmacology/Treatment. In: HOLGATE S.T. (ed.) *The Role of Inflammatory Processes in Airway Hyperresponsiveness*.pp.108-150. Blackwell Scientific Publications, Oxford
- [106]- UHLIG, S., GÖGCEL, R. & ENGEL, S. (2005).Mechanisms of platelet-activating factor (PAF)-mediated responses in the lung. *Pharmacology Reports*. 57: 206-221
- [107]- FILHO P. D’A. T. (2011). Asma Brônquica – Resposta Tardia da Asma. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br>. Acesso em: 9 Julho de 2011
- [108]- AVILA, P.C., SEGAL, M.R., WONG, H.H., BOUSHEY, H.A. & FAHY, J.V. (2000). Predictors of Late Asthmatic Response. *Am J Respir Crit Care Med*. 161:2092–2095
- [109]- FILHO P. D’A. T. (2011). Asma Brônquica – Macrófagos. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br>. Acesso em: 9 Julho de 2011
- [110]-WILLART, M.A.M. & HAMMAD, H. (2010). Alarming Dendritic Cells for Allergic Sensitization. *Allergol Int*. 59(2):95-103
- [111]- SCHLEIMER, R.P., KATO, A., KERN, R., KUPERMAN, D. & AVILA, P.C. (2007). Epithelium: At the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 120(6):1279–1284
- [112]- FILHO P. D’A. T. (2011). Asma Brônquica – Célula Epiteliais. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br>. Acesso em: 10 Julho de 2011
- [113]- MATTOLI, S. (04/08/2001) Allergen-Induced Generation of Mediators in the Mucosa. *Environ Health Perspect*. 109 Suppl 4:553-557
- [114]- WALSH, G.M. (2010). Targeting eosinophils in asthma: current and future state of cytokine- and chemokine-directed monoclonal therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 6(5): 701–704
- [115]- WALSH, E.R., STOKES, K. & AUGUST, A. (25/04/2010). The Role of Eosinophils in Allergic Airway Inflammation . *Discovery Medicine*. 9(47): 357-362. Disponível em: <http://www.discoverymedicine.com>. Acesso em: 10 Julho de 2011
- [116]- FILHO P. D’A. T. (2011). Asma Brônquica – Eosinófilos. Disponível em: <http://www.asmabronquica.com.br>. Acesso em: 10 Julho de 2011

- [117]- FLOOD-PAGE, P.T., MENZIES-GOW, A.N., KAY, A.B. & ROBINSON, D.S. (2003). Eosinophil's Role Remains Uncertain as Anti-Interleukin-5 only Partially Depletes Numbers in Asthmatic Airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 167:199–204
- [118]- FILHO P. D'A. T. (2011). Asma Brônquica – Neutrófilos. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>. Acesso em: 11 Julho de 2011
- [119]- GOUNNI, A.S., LAMKHIOUED, B., KOUSSIH, L., RA, C., RENZI, P.M. & HAMID, Q. (2011). Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI): role in asthma. *FASEB J.* 15(6):940-9
- [120]- SHINDO, K., KOIDE, K. & FUKUMURA, M. (1997). Enhancement of leukotriene B4 release in stimulated asthmatic neutrophils by platelet activating factor. *Thorax.* 52:1024–1029
- [121]- YONG-CHANG, S. & CHU, H.W. (2004). Do neutrophils actively participate in airway inflammation and remodeling in asthma?. *Chin Med J.* 117(11): 1739-1742
- [122]- CHU, H.W., TRUDEAU, J.B., BALZAR, S. & WENZEL, S.E. (2000). Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor β by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 106:1115-1123
- [123]- FILHO P. D'A. T. (2011). Asma Brônquica – Linfócitos. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>. Acesso em: 16 Julho de 2011
- [124]- AKDIS, M. et al. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon-g: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 127(3):701-721
- [125]- BORISH, L. (2010). IL-4 and IL-13 Dual Antagonism. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:769–772
- [126]- ROBINSON, D.S. (2010). The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 126(6):1081-1091
- [127]- SZABO, S.J., KIM, S.T., COSTA, G.L., ZHANG, X., FATHMAN, C.G. & GLIMCHER, L.H. (17/03/2000). A Novel Transcription Factor, T-bet, Directs Th1 Lineage Commitment. *Cell.* 100:655–669
- [128]- OH, C.K., GEBA, G.P. & MOLFINO, N. (2010). Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur Respir Rev.* 19(115):46–54
- [129]- HOSHINO, A. et al. (2004). STAT6-mediated signaling in Th2 dependent allergic asthma. *Int Immunol.* 16(10):1497–1505
- [130]- VOCK, C., HAUBER, H-P. & WEGMANN, M. (2010). The Other T Helper Cells in Asthma Pathogenesis. *J Allergy (Cairo).* 2010:519298

- [131]- JEFFERY, P.K., SAGLANI, S., MOLYNEUX, C., GONG, H., ROGERS, A., et al. (2006). Ultrastructure of the reticular basement membrane in asthmatic adults, children and infants. *Eur Respir J.* 28(3):505–512
- [132]- HOLGATE, S.T., HOLLOWAY, J., WILSON, S., BUCCHIERI, F., PUDDICOMBE, S. & DAVIES, D.E. (2004). Epithelial–Mesenchymal Communication in the Pathogenesis of Chronic Asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 1(2):93–98
- [133]- DAVIES, D.E. (2009). The Role of the Epithelium in Airway Remodeling in Asthma *Proc Am Thorac Soc.* 6(8):678–682
- [134]- MAUAD, T., DE SOUZA, A.S.L., SALDIVA, P.H.N. & DOLHNIKOFF, M. (2000). Remodelamento brônquico na asma. *Jornal de Pneumologia.* 26(2):91-98. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 24 de Julho de 2011
- [135]- MURPHY, D.M. & O'BYRNE, P.M. (2010). Recent Advances in the Pathophysiology of Asthma. *Chest.* 137(6):1417-1426
- [136]- BOUSHEY, H.A. (2007). Fármacos usados no tratamento da asma. In: KATZUNG, B.G. (ed.) *Farmacologia Básica e Clínica 10ªed.* pp.281-295. Mc Graw Hill, São Paulo
- [137]- ALMEIDA, A.B. (2003). Tratamento. In: GOMES, M.J.M. & SOTTO-MAYOR, R. (eds) *Tratado de Pneumologia, Vol.1,* pp.889-894. Pemanyer Portugal, Lisboa.
- [138]- FILHO P. D'Á. T. (2011). Asma Brônquica – Tratamento da Asma. Disponível em: <http://www.asma-bronquica.com.br>. Acesso em: 6 Agosto de 2011
- [139]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2010). Asthma Medications. In: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pp.28-42
- [140]- Global Initiative for Asthma (GINA), (2002). Asthma Management Program. In: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, pp.93-129
- [141]- CASALE, T.B. & DIMOV, V.V. (2010). Immunomodulators for Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2(4):228-234
- [142]- BUSSE, W.W., ISRAEL, E., NELSON, H.S., BAKER, J.W., CHAROUS, B.L., YOUNG, D.Y., VEXLER, V. & SHAMES, R.S. (2008). Daclizumab Improves Asthma Control in Patients with Moderate to Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 178:1002-1008
- [143]- BELVISI, M.G. & HELE, D.J. (2008). Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as Novel Targets in Lung Disease. *Chest.* 134(1):152-157
- [144]- BELVISI, M.G. & MITCHELL, J.A. (2009). Targeting PPAR receptors in the airway for the treatment of inflammatory lung disease. *Br J Pharmacol.* 158(4):994-1003

- [145]- SPEARS, M. et al. (2009). Bronchodilatory effect of the PPAR-gamma agonist rosiglitazone in smokers with asthma. *Clin Pharmacol Ther.* 86(1):49-53
- [146]- BORISH, L.C., NELSON, H.S., LANZ, M.J., CLAUSSEN, L., WHITMORE, J.B., AGOSTI, J.M. & GARRISON, L. (1999). Interleukin-4 Receptor in Moderate Atopic Asthma-A Phase I/II Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 160:1816-23
- [147]- CORREN, J. et al. (2009). A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of AMG 317, an IL-4R α Antagonist, in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 181:788-796
- [148]- WENZEL, S., WILBRAHAM, D., FULLER, R., GETZ, E.B. & LONGPHRE, M. (2007). Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet.* 370:1422-31
- [149]- HOLT, P.G. & SLY, P.D. (2007). Th2 cytokines in the asthma late-phase response. *Lancet.* 370:1396-1398
- [150]- *AEROVANT-Mechanism of Action.* (2009). Disponível em: <http://www.aerovance.com/pipeline/aerovant/>. Acesso em 13 Agosto de 2011.
- [151]- ALTAIR. *Altair Therapeutics Reports Successful Completion of Phase I Study of Inhaled AIR645.* (2009). Disponível em: http://www.drugs.com/clinical_trials/altair-therapeutics-reports-successful-completion-phase-study-inhaled-air645-7228.html. Acesso em 13 Agosto de 2011.
- [152]- OHGA, K., KUROMITSU, S., TAKEZAWA, R., NUMAZANI, M., ISHIKAWA, J., NAGASHIMA, S. & SHIMIZU, I. (2008). YM-341619 suppresses the differentiation of spleen T cells into Th2 cells in vitro, eosinophilia, and airway hyperresponsiveness in rat allergic models. *Eur J Pharmacol.* 590(1-3):409-16
- [153]- McCUSKER, C.T., WANG, Y., KINYANJUI, M.W., VILLENEUVE, A., MICHAEL, H. & FIXMAN, E.D. (2007). Inhibition of experimental allergic airways disease by local application of a cell-penetrating dominant-negative STAT-6peptide. *J Immunol.* 179(4):2556-2564
- [154]- NAIR, P. et al. (2009). Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med.* 360:985-993
- [155]- BRADDING, P. & WULFF, H. (2009). The K⁺ channels KCa3.1 and Kv1.3 as novel targets for asthma therapy. *Br J Pharmacol.* 157(8):1330-9
- [156]- CRUSE, G., DUFFY, S.M., BRIGHTLING, C.E. & BRADDING, P. (2006). Functional KCa3.1 K⁺ channels are required for human lung mast cell migration. *Thorax.* 61(10):880-885
- [157]- SHEPHERD, M.C. et al. (2007). KCa3.1 Ca²⁺- Activated K⁺ Channels Regulate Human Airway Smooth Muscle Proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 37(5):525-531

[158]- ICAGEN-Press Release. *Icagen Initiates Phase II Proof-of-Concept Trial in Allergic Asthma for Senicapoc Potassium Channel Blocker*. Disponível em: <http://ir.icagen.com>. Acesso em: 20 Agosto de 2011

[159]- RIGEL. *R343 – Unparalleled Innovation in Asthma*. Disponível em: <http://www.rigel.com/rigel/aa>. Acesso em: 27 Agosto de 2011

[160]- ACTELION. *Setipirant in Development for Asthma & Allergic Rhinitis*. Disponível em: <http://www1.actelion.com/en/scientists/development-pipeline/phase-2/setipirant.page>. Acesso em 27 Agosto