

A Asma, o Linfócito T e a Inflamação

Hisbello S. Campos (*)

RESUMO

O autor apresenta uma revisão sobre a patogenia da asma enfocando os mecanismos celulares envolvidos na cascata inflamatória subsequente à estimulação das vias aéreas por alérgenos e por agentes microbiológicos. Comenta sobre o papel das citocinas como moduladoras do processo inflamatório brônquico e sobre os marcadores da inflamação asmática. Aborda também a ação antiinflamatória dos corticosteróides e dos beta 2-agonistas sobre as diversas células envolvidas na seqüência de eventos inflamatórios. Finaliza comentando as medidas de desfecho usadas na avaliação dos resultados de tratamento.

ABSTRACT

The author presents a review on asthma pathogenesis focusing on the cellular mechanisms involved in the inflammatory cascade following the airway stimulation by allergens or by microbiologic agents. He comments about the role of the cytokines as modulators of the bronchial inflammatory process and about the markers of asthmatic inflammation. He also discusses corticosteroids and beta 2-agonists anti-inflammatory activity on the cells involved in the inflammatory reactions. He finishes commenting on the utilities of the outcome measures used in the assessment of a patient's asthma.

Palavras-chaves: Cascata inflamatória; citocinas; inflamação brônquica; marcadores de inflamação; antiinflamatórios na asma; medidas de desfecho.

Key words: Inflammatory cascade; cytokines; bronchial inflammation; markers of inflammation; anti-inflammatories; outcome measures.

Pulmão-RJ 1998; 7 (2): 90-99.

Introdução

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas. Embora esse conceito remonte há mais de 100 anos (1), apenas nas últimas duas décadas ele passou a ser levado em consideração na definição do eixo terapêutico da asma. A evolução do conhecimento científico na área da Imunologia vem permitindo a compreensão crescente da participação celular na

patogenia da doença. Pouco a pouco, a enorme massa de desconhecimento sobre a patogenia da asma vem sendo reduzida, possibilitando melhores resultados com o tratamento medicamentoso.

O processo inflamatório das vias aéreas asmáticas pode evoluir para a alteração definitiva da arquitetura brônquica - *remodelamento* - com conseqüente cronificação da doença. Aparentemente, as

* Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, FNS, MS.

Endereço para correspondência: Rua do Catete, 311 / 710 - Largo do Machado - Rio de Janeiro - RJ.
CEP: 22220-001 - Tels: (021) 285-3230 ou 285-7737.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical deste texto
Artigo recebido para publicação no dia 13/01/1998 e aceito no dia 04/03/1998, após revisão.

alterações estruturais estão associadas à membrana basal do epitélio brônquico (2). Descamação epitelial, metaplasia e "espessamento" da membrana basal são anormalidades comumente observadas na asma grave, mas, mesmo em asmáticos leves, é difícil encontrar áreas normais de epitélio brônquico. As principais mudanças são a redução do número de células ciliadas e o aumento do número de células *goblet* (3). Tanto as alterações anatomopatológicas como as funcionais observadas na asma são, em última análise, produto da complexa interação células/linfocinas/mediadores/sistema neural, o qual é, por sua vez, expressão do binômio predisposição genética/estimulação ambiental.

Tudo leva a crer que o maestro dessa sinfonia inflamatória seja o linfócito T, ou melhor, o desequilíbrio entre as diferentes populações de linfócitos T. É objeto desse artigo discutir o conhecimento atual sobre a participação dessa célula no processo asmático, abordar a participação das demais células inflamatórias que, sob o comando de diversas citocinas, migram para as vias aéreas para participar da reação inflamatória característica da asma, e comentar sobre os métodos de quantificação da inflamação das vias aéreas. Objetiva também pôr em destaque alguns aspectos do combate à inflamação das vias aéreas, que é, em última análise, o real tratamento da asma.

Envolvimento celular na resposta inflamatória das vias aéreas

As respostas inflamatórias aguda e crônica no trato respiratório envolvem uma série de reações seqüenciais mediadas por células, linfocinas e mediadores. Tanto o padrão da resposta como a(s) população(ões) celular(es) envolvida(s) são ditados pelo estímulo inicial. Nesse contexto, os dois tipos de estímulo com maior importância clínica são o *microbiológico*, que estimula as reações de defesa do hospedeiro, e os *antígenos não-replicantes de origem animal ou vegetal*, que têm a capacidade de funcionar como alérgenos respiratórios. Esses últimos são responsáveis pelo início dos eventos imunológicos que levam à asma atópica, levando à produção exagerada de IgE, passo fundamental nas reações alérgicas no trato respiratório; já o primeiro grupo leva à produção de IgG (Figura 1).

Alérgeno inalável como estímulo inicial - O primeiro ponto de contato entre o sistema imune e os antígenos inaláveis na superfície das vias aéreas é feito com as células dendríticas (CD) residentes no

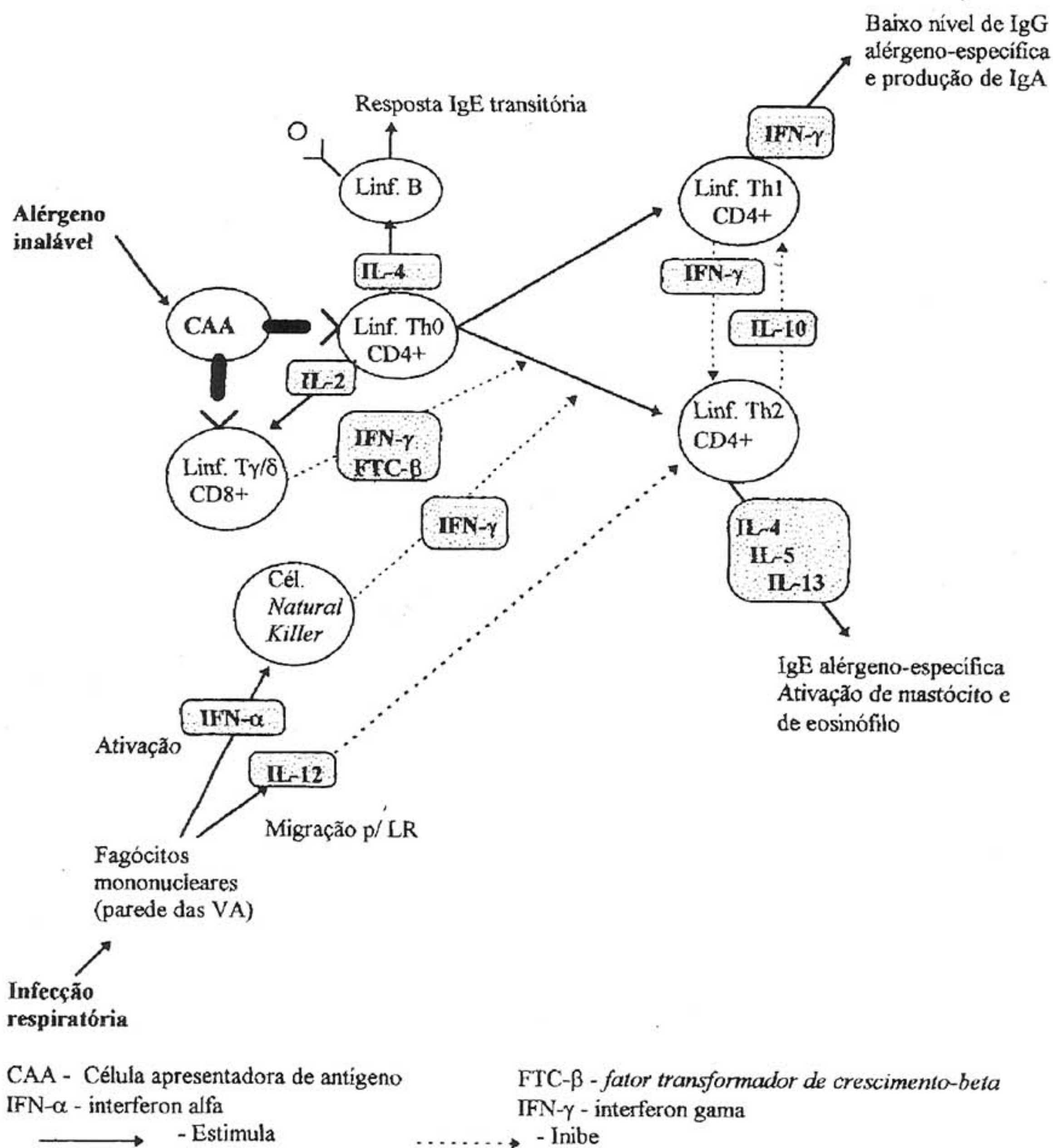
epitélio brônquico. Na mucosa brônquica, as CDs são as mais potentes *células apresentadoras de antígeno* (CAA); elas expressam grande quantidade de *complexos principais de histocompatibilidade* (CPH) para antígenos de classe II (4), e seu papel é processar os antígenos inaláveis e, a seguir, migrar para os linfonodos regionais (LR), onde desenvolve a capacidade de apresentar o antígeno ao linfócito T-helper CD4+ (Th0) e de ativá-lo. Entretanto, embora especializadas na captação e no processamento dos antígenos inalados, não são eficientes no processo de apresentá-los às células T (5). O desenvolvimento da capacidade de apresentar antígenos é possibilitado pela ação de linfocinas, sendo o *fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos* (FEC-GM) a mais importante (6). Quando a CD é exposta ao FEC-GM, na presença de interleucina 4 (IL-4), os mecanismos de captação e de processamento são estimulados (7). Dependendo de diversos fatores ligados ao hospedeiro e ambientais, após apresentação do antígeno pelas CDs, as células Th0 diferenciam-se em Th1, que promove a produção não-atópica de IgG e, em alguns casos, hipersensibilidade do tipo retardada, ou em Th2, que promove a síntese de IgE e desencadeia as reações alérgicas.

Nas respostas imunes gerenciadas pelos linfócitos Th2, a produção de interleucinas 4 e 5 (IL-4 e IL-5) leva à produção de anticorpos IgE específicos para o antígeno desencadeador da reação e, eventualmente, à liberação de mediadores pelos mastócitos e ao recrutamento de eosinófilos (8). A produção das interleucinas 4 e 5 é antagonizada pelos interferon-alfa (IFN- α) e gama (IFN- γ), e pela IL-12, produzidos pelos macrófagos, células *natural killer* (NK) e linfócitos Th1 ativados (9). Essas citocinas também antagonizam a ação de citocinas liberadas pelos linfócitos Th2 que inibem a produção de anticorpos dependentes das células Th1. Dessa forma, fica claro que a ativação dos linfócitos Th1 e Th2 tem efeitos opostos. O balanço entre essas células parece ser determinado, em parte, pelas citocinas secretadas pelos linfócitos T-supressores (atualmente denominados *células T regulatórias restritas ao CPH classe I*) (10) e a falência em manter o equilíbrio apropriado entre os Th1 e Th2 talvez seja o fator etiológico da atopia. A migração dos linfócitos T dos LR para os tecidos, aparentemente, tanto obedece ao acaso como a um processo de direcionamento determinado pelo grau de especificidade tecidual, depen-

dente da ação de integrinas nas células endoteliais vasculares (11,12). A simples migração dos linfócitos Th2 para a mucosa brônquica nem sempre resulta em ativação local em resposta à estimulação antigênica. A ativação linfocitária é ditada pelas células residentes, por citocinas e por mediadores (13). Esse mecanismo parece ter sido desenhado como um sistema de controle para evitar a ativação inadequada dos linfócitos, particularmente nos tratos respiratório e gastrointestinal,

nos quais o sistema imune é constantemente estimulado por grande variedade de antígenos ambientais, dos quais a maior parte é trivial e não-patogênica. Sem esse controle, a persistência da ativação linfocitária traria lesão inflamatória crônica a esses tecidos. Ao mesmo tempo, em asmáticos, tanto o FEC-GM como a IL-4 liberados pelas células inflamatórias são encontrados em grande quantidade na mucosa brônquica. Esse fato pode fazer supor que as CDs residentes na mucosa das vias

Figura 1 - Sensibilização primária por alérgeno inalável e por infecção respiratória levando à diferenciação das células T em Th1 e Th2. *



* Reproduzido de Holt PG. International Respiratory Forum 1995 (3).

aéreas funcionem na vigilância contínua dos antígenos inalados, levando à progressiva expansão da população Th2 de memória (5).

A homeostase imunológica no trato respiratório é produto da interação complexa de células e linfocinas e, dentre os diversos elementos envolvidos, o óxido nítrico (NO) vem atraindo cada vez mais atenção (14). Dentre os fatores secretados pelos macrófagos para evitar a estimulação das CDs pelo FEC-GM e subsequente ativação das células T, o NO é considerado o mais potente (5). Há indícios de que seu efeito limitador da produção de linfócitos T ativados também se dê por outras vias, limitando a expansão clonal dessas células via efeito direto sobre elas (15). Contrariamente aos macrófagos alveolares maduros, seus precursores - *monócitos sangüíneos* - estimulam a proliferação das células T. Como o processo de maturação dos monócitos leva vários dias, nas fases iniciais da resposta inflamatória local vários monócitos são recrutados e funcionam como fonte de CAAs, potencializando a ativação dos linfócitos T. Soma-se a isso o conhecimento recente de que o fenótipo supressivo do macrófago alveolar não é imutável, mas transitoriamente reversível se essa célula é exposta à combinação de FEC-GM e *fator de necrose tumoral-alfa* (FNT- α), ou ao *fator transformador de crescimento-beta* (FTC- β), que são citocinas liberadas nas vias aéreas nos estágios iniciais da resposta inflamatória (16). Aparentemente, o mecanismo subjacente nesse processo envolve a inibição da produção de NO pelos macrófagos mediada por citocinas. Da mesma forma, a exposição conjunta ao FEC-GM e ao FNT- α é um potente estímulo para a maturação funcional das CDs, apressando sua chegada à fase apresentadora de antígeno de seu ciclo vital (7). Em conjunto, parece que esses eventos mediados por citocinas cooperam para a ativação da célula T no pulmão e nas vias aéreas durante a reação inflamatória.

Assim, a história natural da inflamação das vias aéreas na asma tem início com um processo de sensibilização dessas vias. Este processo se dá com a ativação do linfócito Th0 e subsequente diferenciação em Th2 CD4+. Possivelmente, citocinas liberadas das células epiteliais e os monócitos recrutados antagonizam os efeitos imunossupressores dos macrófagos residentes, contribuindo para a ativação dos linfócitos T e para o acúmulo de eosinófilos na mucosa brônquica. A partir daí, novos estímulos irão ao encontro de linfócitos ativados e a reação inflamatória, aguda e crônica, tem início. Na mucosa

brônquica, mastócitos e basófilos ligam-se à IgE através de receptores Fc na superfície celular específicos. Quando re-expostos a antígenos, os mastócitos liberam uma série de mediadores, pré e neo-formados, tais como histamina e leucotrienos, responsáveis pela resposta imediata. Algumas horas depois, uma segunda resposta (resposta tardia) acontece, como produto da atração e ativação de células inflamatórias - granulócitos basofílicos, monócitos, linfócitos T e eosinófilos (17). Há indícios de que a maior parte das reações observadas na resposta tardia seja produto do recrutamento/ativação de eosinófilos atraídos pela ação de citocinas (IL-4 e 5) liberadas pelos linfócitos Th2 ativados (18). A ativação dos eosinófilos representa o mecanismo efetor mais potente na inflamação crônica das vias aéreas. Em pessoas não-asmáticas, os macrófagos residentes antagonizam a ação apresentadora de antígenos das CDs e inibem diretamente a capacidade de resposta das células T aos sinais de ativação.

Antígenos microbianos como estímulo inicial - Quando o estímulo das vias aéreas é feito com antígenos microbiológicos, a resposta inflamatória é totalmente diferente. O primeiro passo é dado com o afluxo de leucócitos polimorfonucleares, particularmente neutrófilos, ao local (19). Após a fagocitose e consequente remoção do antígeno, o neutrófilo sofre apoptose (morte celular programada) e, 24 a 48 horas depois, macrófagos chegam ao local e os fagocitam. Ao mesmo tempo, CDs residentes deslocam-se do epitélio das vias aéreas para os LRs, presumivelmente para apresentar o antígeno bacteriano ao sistema de células T. Em poucos minutos, grande número de precursores das CDs é recrutado da corrente sangüínea e migra para os LRs, auxiliando as CDs residentes no processo de *vigilância* e assegurando que o sistema de células T nos linfonodos seja rapidamente ativado, promovendo a síntese de IgG quando da re-exposição à bactéria. Caso a infecção bacteriana persista, a continuação da migração das CDs do tecido pulmonar para os LRs, seletivamente, amplifica a produção de Th1, elevando seu número na circulação sangüínea e facilitando seu acúmulo na área envolvida. Além disso, a IgG no sangue leva à formação de complexos antígeno-anticorpo na área pulmonar envolvida. Esses complexos imunes podem estimular macrófagos a secretar citocinas que promovem o recrutamento de mais monócitos ativados. A ativação celular pode levar os Th1 ativados a produzirem quantidades excessivas de IFN- γ contribuindo para a lesão tecidual.

Ao mesmo tempo, as respostas antimicrobianas dos linfócitos Th2 podem participar da patogênese da inflamação das vias aéreas que costuma suceder as infecções.

Medindo a inflamação brônquica

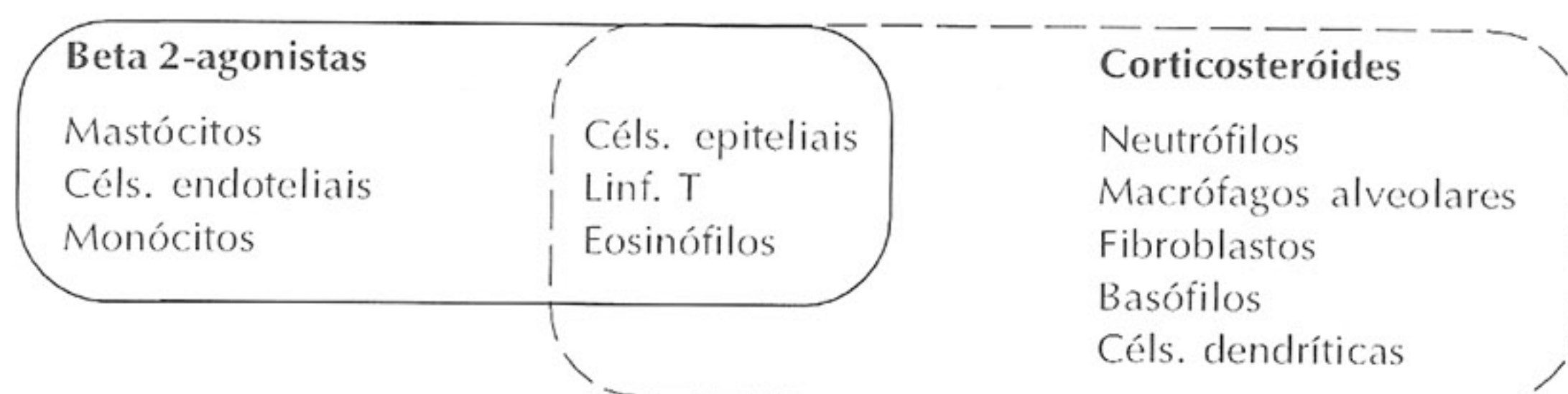
Durante todo o processo em cadeia que leva às alterações anatomopatológicas, funcionais e clínicas da asma, a participação de diversas citocinas é fundamental. Citocinas são mediadores protéicos sintetizados e liberados por diversas células, e um de seus principais papéis é participar do recrutamento e da ativação leucocitária nas vias aéreas. Essa ação é mediada por um grupo particular de citocinas (quimiocinas), liberadas por determinadas células como resposta à ação de outras citocinas. Na reação inflamatória característica da asma, algumas citocinas ocupam papel de destaque. A IL-3, por exemplo, promove a diferenciação das células T em Th2, enquanto a IL-4 é essencial para a produção de anticorpos pelos linfócitos B (20) e para a estimulação do endotélio vascular para expressar moléculas de adesão importantes para o recrutamento de linfócitos e de eosinófilos (21). A IL-5 e o FEC-GM, por sua vez, promovem a diferenciação e a liberação dos eosinófilos na medula óssea (22), além de prolongar sua sobrevivência nas vias aéreas (23). Mais ainda, sensibilizam os eosinófilos para serem ativados por uma série de estímulos, incluindo quimiocinas.

Se a asma é uma doença inflamatória das vias aéreas, a medida dessa inflamação traz informações importantes para a definição da terapêutica. Apesar de existirem diferentes métodos para quantificar o grau da inflamação brônquica, infelizmente nenhum deles, até o momento, é simples ou barato e sua realização requer laboratório equipado. A responsividade brônquica ainda é usada como um indicador da inflamação das vias aéreas.

Entretanto, estudos indicam que a hiperresponsividade brônquica é geneticamente definida (24) e independente da inflamação das vias aéreas (25), além de poder ser modificada independentemente da inflamação subjacente (26).

Os métodos atualmente disponíveis para medir a inflamação brônquica na asma podem ser divididos em dois grupos: *diretos* e *indiretos*. No primeiro grupo, as informações são obtidas através de broncoscopia e de biópsia brônquica, o que, obviamente, é complexo e traz desconforto para o paciente. Enquanto as amostras obtidas através do lavado bronco-alveolar (LBA) fornecem dados sobre as células inflamatórias, mediadores e marcadores de ativação das células inflamatórias presentes na luz brônquica, possibilitando ainda estudos *in vitro*, o material obtido com as biópsias permite estudar a possível alteração morfológica das vias aéreas. O exame endoscópico das vias aéreas seis horas depois da estimulação antigênica revela uma mucosa pálida e edemaciada. O estudo anatomopatológico dessas vias aéreas mostra infiltração marcante da camada epitelial por neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T e mastócitos (27). Demonstram também que a expressão aumentada de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e de selectina-E estão associadas ao recrutamento celular nessa fase inicial, o que não se aplica para as moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1). Já o estudo de asmáticos não submetidos a estímulos alergênicos agudos não revela aumento local de neutrófilos, e a infiltração eosinofílica é mais evidente (28). Quando comparados os estímulos inflamatórios agudo e crônico na asma, as principais diferenças observadas dizem respeito aos tipos de células envolvidas e aos seus *status* de ativação. Na asma crônica, o estudo do material de biópsia mostra que, além da infiltração e acumulação celular, as células inflamatórias encontram-se ativadas, conforme a concentração local aumentada de citocinas

Figura 2 - Sensibilidade das células inflamatórias à inibição pelos beta-agonistas e/ou pelos corticosteróides. *



* Reproduzido de: Johnson M. *Internacional Respiratory Forum* (3), 1997.

como o FNT- α , IL-4 e 5, e FEC-GM sugere. Ao mesmo tempo, no LBA, os níveis de mediadores derivados de mastócitos (histamina e triptase) estão elevados, assim como os níveis de *proteína catiônica eosinofílica* (PCE), indicando o recrutamento e a ativação de eosinófilos. Em asmáticos, essas alterações celulares estão associadas com a descamação da camada epitelial, com o espessamento da parede da via aérea, refletindo a deposição de colágeno, e com a hipertrofia da musculatura lisa.

Os métodos indiretos de medida da inflamação brônquica, quando comparados aos diretos, podem ser feitos em maiores populações de asmáticos já que trazem menos desconforto. A pesquisa de marcadores de inflamação pode ser feita no sangue periférico, no escarro e no ar expirado. Embora, aparentemente, a medida da concentração de eosinófilos e de PCE no sangue periférico pudesse ser considerado um bom indicador, seu uso prático é limitado, posto que nem todos os asmáticos têm eosinofilia sangüínea e níveis elevados de eosinófilos podem acontecer em outras condições clínicas, tais como infestação parasitária e síndrome hiper-eosinofílica idiopática, por exemplo. Além disso, não é possível demonstrar boa correlação entre níveis séricos de PCE e função pulmonar (29) ou sintomas (30). Do mesmo modo, a medida das concentrações séricas das moléculas de adesão, particularmente a ICAM-1 e a selectina-E (31), ou de marcadores da ativação do linfócito T (32, 33), não parece acompanhar a inflamação das vias aéreas.

A amostra de escarro obtida após nebulização com solução salina hipertônica (escarro induzido - EI) é um bom material para pesquisa de marcadores de inflamação. Aparentemente, a medida dos indicadores de inflamação nesse material correlaciona bem com aquelas obtidas no LBA e com o estado atual da doença. Entretanto, embora o EI pareça ser um bom método para quantificar a inflamação brônquica na asma, ele costuma ser mal tolerado por alguns pacientes, podendo provocar broncoconstrição em parte deles. Ao mesmo tempo, as alterações medidas no EI podem não refletir mudanças reais nas células inflamatórias infiltradas, já que muitas citocinas - FEC-GM (34), RANTES (35) e proteína quimioatratante de monócito (PQA-M) (36) - também podem ser originárias das células epiteliais afetadas pelas mudanças inflamatórias na mucosa brônquica.

Finalmente, no epitélio brônquico de asmáticos, mas não no de pessoas não-asmáticas, encontram-se *ciclo-oxigenase-2* (COX-2) e *sintetase indutora de óxido nítrico* (iNOS). Essa última, expressa nas células epiteliais basais, catalisa a formação de ON a partir da L-arginina e foi relacionada com áreas desnudas do brônquio, onde a perda do epitélio está relacionada ao espessamento da membrana basal (37). A expressão da iNOS é potencializada pelos IL-1 β e FNT- α (38), e é encontrada em concentrações muito maiores em asmáticos do que aquelas observadas em não-asmáticos. O ON é formado pela ação da iNOS e pode ser medido no ar expirado. Seus níveis são significativamente maiores (2-4 vezes) em asmáticos (39, 40) e sua detecção é relativamente simples de ser feita. O ar expirado é canalizado para um detector de luminescência acoplado a um computador. Com esse método, é possível demonstrar que o nível de NO no ar exalado é proporcional ao tempo em apnéia pré-expiração, o que representa a síntese e liberação de NO ocorrida naquele intervalo de tempo. É claro que este método reflete todo o NO produzido pelas vias aéreas superiores e inferiores (41). Entretanto, em asmáticos, a iNOS é expressa nas vias aéreas inferiores e o incremento em seus níveis é acompanhado pelo aumento de NO no ar expirado, o que indica que esses níveis elevados de NO refletem a expressão da iNOS no epitélio inflamado das vias aéreas (41). Uma das vantagens da medida do NO no ar expirado é que suas concentrações não são afetadas pelas mudanças no calibre das vias aéreas e, portanto, também não o são pelo uso de drogas puramente broncodilatadoras. Por outro lado, o uso de corticosteróides inaláveis reduz sua concentração, o que faria desse índice um termômetro adequado para medir a inflamação brônquica. Entretanto, deve-se considerar que com a introdução recente de novos fármacos antiinflamatórios que inibem seletivamente citocinas envolvidas na cascata inflamatória, a medida do ON não pode ser generalizada. Como exemplo, o recrutamento e a ativação de eosinófilos são regulados pelas IL-3, 4 e 5, e pela junção do FEC-GM com o FNT- α (42), enquanto a expressão de iNOS é induzida pela IL-1 β , FNT- α e IFN- γ . Isso torna possível que uma droga que iniba seletivamente citocinas envolvidas no recrutamento/ativação de eosinófilos possa não reduzir a expressão de iNOS e a liberação de ON, mesmo que esse composto tenha atividade antiinflamatória e melhore a função pulmonar. O fato de novos fármacos

antiinflamatórios virem sendo agregados ao esquema terapêutico da asma a cada dia, torna necessário o desenvolvimento de novos marcadores da inflamação das vias aéreas, específicos para cada tipo de intervenção terapêutica em uso.

Combatendo a inflamação

Às vezes, repetir nunca é demais: "asma é uma doença inflamatória das vias aéreas". Logo, seu tratamento deve visar combater e erradicar a reação inflamatória anormal presente nas vias aéreas do asmático. Se a sensibilização das vias aéreas por estímulos ambientais desempenha papel fundamental na patogênese da doença, o controle ambiental tem que ser parte integrante do tratamento. Isso não é sinônimo de colocar o asmático em uma redoma, mas sim de usar os métodos possíveis e disponíveis para reduzir ao mínimo os agentes desencadeadores mais freqüentes, limitando a estimulação das vias aéreas. Infelizmente, apenas a higiene do meio ambiente é insuficiente em parcela razoável dos asmáticos, e torna-se necessário agregar medicamentos ao esquema terapêutico. Tradicionalmente, os remédios mais usados eram divididos em dois grandes grupos: *broncodilatadores* e *antiinflamatórios*. Os primeiros visam combater os sintomas agudos da doença e, os segundos, preveni-los, via redução da inflamação brônquica. Modernamente, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos fármacos, e alguns deles não podem ser enquadrados em nenhum dos grupos acima, como por exemplo, os *inibidores das fosfodiesterases*. A seguir, serão enfocados alguns aspectos dos remédios usados no tratamento da asma que podem ser úteis no combate à inflamação das vias aéreas.

Deve-se ter em mente que a inflamação na asma é multifatorial em sua gênese. Dependendo do estímulo inicial, diferentes células e estruturas são envolvidas na resposta inflamatória. Algumas das células são residentes no pulmão (mastócitos e neurônios sensoriais, p. ex.) enquanto outras são atraídas a partir da circulação sanguínea em resposta às citocinas liberadas pelas células residentes (monócitos e eosinófilos, p. ex.) (28). Uma vez no brônquio, e ativadas, liberam uma série de mediadores inflamatórios cuja ação conjunta culmina com a redução da função pulmonar. Essa cascata de reações inflamatórias pode ser dividida em eventos *agudos* (aumento da permeabilidade vascular, edema e recrutamento celular), que se desenvolvem rapidamente e podem autolimitar-se na ausência de estímulos adicionais

(43), e *crônicos* (incremento na população residente de células inflamatórias, lesão epitelial, proliferação de musculatura lisa, espessamento da membrana basal e remodelamento brônquico), que levam à persistência da asma. A abordagem antiinflamatória pode ir do combate individual a mediadores até a inibição das células envolvidas nos processos inflamatórios agudo e crônico.

O combate aos mediadores vem sendo complicado com a progressiva identificação de novos mediadores envolvidos na asma. Os primeiros passos nesse sentido foram dados com os inibidores seletivos de histamina, serotonina, tromboxano, neurocininas e fator ativador de plaquetas (PAF). Os resultados foram frustrantes, com demonstrações de eficácia clínica reduzida em diversos ensaios terapêuticos (44, 45). A continuidade das pesquisas nessa área trouxe os anti-leucotrienos, que vêm mostrando alguns resultados positivos, mas ainda carecem de maior tempo de experimentação para melhor definição de seu papel no esquema medicamentoso. A inibição de citocinas chegou a ser considerada, mas sua multiplicidade de funções e de receptores sugere que esses mediadores não sejam alvos fáceis para a terapêutica.

Outra forma de combater a inflamação é possível com os corticosteróides e com os beta 2-agonistas (β_2). As células inflamatórias podem ser divididas naquelas sensíveis à inibição por um ou pelo outro, embora algumas o sejam a ambos (Figura 2) (46, 47, 48). Há indícios de que a ação inibitória dos β_2 sobre a resposta inflamatória aguda resulte de aumento do AMP cíclico extracelular (49). Em algumas situações, ambos agem em conjunto para reduzir a inflamação através de ações em diferentes células, com os corticosteróides reduzindo a infiltração de células inflamatórias e os β_2 inibindo a ativação das células recrutadas para o tecido brônquico. Aparentemente, os β_2 têm efeito citoprotetor direto (50), enquanto os corticosteróides agem indiretamente, promovendo a liberação de um inibidor endógeno das proteases responsáveis pela lesão celular e pela perda da integridade epitelial (51). Essa ação sinérgica, gerando maior ação antiinflamatória, justifica a terapia combinada nas formas mais severas da doença.

Os corticosteróides, dentre todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da asma, são os mais potentes e efetivos. Dentre todos seus efeitos antiinflamatórios sobejamente conhecidos e comprovados, alguns merecem destaque especial. Sabe-se hoje que a perpetuação dos sintomas, ou seja, a persistência da doença, é função,

principalmente, do *remodelamento brônquico*. Essa alteração da arquitetura brônquica, tornando a via aérea mais hiper-responsiva e capaz de respostas broncoconstrictoras mais potentes, parece instalar-se a partir do segundo ano de sintomas asmáticos. Esse processo é progressivo, irreversível e resistente à terapia (52). Estudos anatomopatológicos dos brônquios de asmáticos e de portadores de bronquite crônica revelam expressão aumentada de fatores de crescimento (*fator de crescimento epitelial, FEC-GM, FTC-β*) em células epiteliais, eosinófilos e fibroblastos no epitélio e na submucosa. Dentre esses fatores, o FTC-β correlaciona-se com os marcadores do remodelamento, tal como espessamento da membrana basal (53). Como os corticosteróides são inibidores potentes da síntese e da liberação de citocinas proliferativas (54), como o FTC-β, a partir dos fibroblastos, seu uso possivelmente reduz o remodelamento progressivo das vias aéreas, embora não o reverta.

Estudos demonstram que a inflamação das vias aéreas está presente mesmo nas fases mais iniciais da doença (55), o que seria argumento suficiente para preconizar-se o uso de corticosteróides mesmo nas formas mais leves da doença. Além disso, sabe-se que o uso de corticosteróides inaláveis na asma leve são efetivos na redução dos sintomas e na necessidade de medicação de alívio (56), tais como β_2 inalatórios, e que a descontinuação da corticoterapia é, geralmente, acompanhada por exacerbação dos sintomas asmáticos (57). É justamente esse caráter efêmero da corticoterapia na asma leve (58) que serve como argumentação para não preconizá-la nessa forma clínica. A evolução para formas mais graves da doença não é inexorável, mesmo se não tratada (59). A evolução clínica da asma leve é, na verdade, caracterizada por exacerbações, na maior parte das vezes rápidas e secundárias a estímulos ambientais e remissões. Na maior parte dos casos em que há progressão da doença, observa-se a associação de fatores complicantes, tal como tabagismo (60), por exemplo. Neste momento, possivelmente esse parágrafo tenha deixado o leitor confuso; argumentos fundamentados apontam para condutas opostas no que se refere à corticoterapia na asma. O que seria melhor? Se nos reportarmos aos consensos já produzidos, fundamentados na experiência clínica de renomados profissionais de todo o mundo, e em ensaios terapêuticos corretamente conduzidos, porém ainda não avaliados através de metodologia rígida de investigação científica, veremos que a

gravidade da asma é classificada em quatro níveis: *intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave*. Essa classificação serve como base para a abordagem medicamentosa: asma *intermitente*, broncodilatador inalatório quando necessário; *persistente leve*, antiinflamatório inalatório em dose baixa (idealmente corticosteróide); *persistente moderada*, corticosteróide inalável mais broncodilatador de longa duração; *persistente grave*, corticosteróide inalável mais broncodilatador de longa duração mais cursos ocasionais de corticóide oral. Embora seja universalmente aceito que consensos são necessários, ainda há divergências em alguns pontos, tais como sobre o uso de corticosteróides nas formas iniciais da doença. Ao mesmo tempo em que estudos anatomopatológicos apontam para a indicação do corticosteróide nessas formas, outros sobre a evolução das formas leves, e diante da possibilidade de surgirem efeitos indesejáveis da corticoterapia inalatória a longo prazo, contra-indicam os esteróides rotineiramente. Talvez o fator causal dessa divergência seja o (s) indicador (es) utilizado (s) para avaliar o desfecho desejado. Como em qualquer outra situação, se o instrumento de medida não for adequado para a definição do resultado alcançado, as conclusões podem ser equivocadas.

Um grande número de medidas de desfecho pode ser considerado quando queremos avaliar o tratamento de nosso paciente asmático. Algumas são importantes sob o ponto de vista do asmático, outras são as que realmente importam sob a óptica de seu médico. Para o paciente, o que realmente importa é ficar livre dos sintomas, não ter a asma modulando sua vida, impedindo-o de fazer coisas que ele gostaria de fazer, não precisar estar tomando remédio a toda hora, e poder comprar seus remédios. Para o médico assistente, normalizar a função pulmonar, controlar a hiper-responsividade brônquica (HRB), normalizar a inflamação crônica das vias aéreas, prevenir a lesão brônquica irreversível, diminuir a mortalidade, evitando os efeitos indesejáveis da medicação, é o que conta. Na verdade, todas as medidas de desfecho acima são importantes e têm que ser consideradas. Possivelmente, estamos caminhando para a definição de marcadores de inflamação úteis e valiosos. O passo seguinte será democratizar seu uso, tornando-os acessíveis a todos. Isso, junto à garantia de tratamento efetivo a todos os asmáticos, será um passo importante na busca da redução do sofrimento humano causado pela asma.

Referências Bibliográficas

- 1-Osler W. The causative factors of asthma. In: Principles and Practice of Medicine, 1982.
- 2-Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kawa T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
- 3-Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-1753.
- 4-Schön-Hegrad MA, Oliver J, McMennamin C, Holt PG. Studies on the density, distribution and surface phenotype of intraepithelial class II MHC antigen (Ia)-bearing dendritic cells (DC) in the conducting airways. *J Exper Med* 1991; 173: 1345-1356.
- 5-Holt PG, Oliver J, Bilyk N et al. Downregulation of the antigen presentation function (s) of pulmonary dendritic cell in vivo by resident alveolar macrophages. *J Exp Med* 1993; 177: 397-407.
- 6-Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Ann Rev Immunol* 1991; 9: 271-296.
- 7-Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus IL-4 and down regulated by TNF α . *J Exp Med* 1994; 179: 1109-1118.
- 8-del Prete G, Maggi E, Romagnani S. Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation and role in disease. *Lab Invest* 1994; 70: 299-306.
- 9-Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the natural immune response? *Immunol Today* 1992; 13: 379-381.
- 10-McMenamin C, Holt PG. The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves MHC-class I-restricted CD8+ T-cell mediated but MHC-class II restricted CD4+ T-cell dependent immune deviation resulting in selective suppression of IgE production. *J Exper Med* 1993; 178: 889-899.
- 11-Berlin C, Bargatze RF, Campbell JJ, et al. Alpha 4 integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell* 1995; 80: 413-422.
- 12-Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995; 181: 1935-1940.
- 13-Holt PG. Regulation of antigen presenting cell function (s) in lung and airway tissues. *Eur Respir J* 1993; 6: 120-9.
- 14-Bilyk N, Holt PG. Cytokine modulation of the immunosuppressive phenotype of pulmonary alveolar macrophages via regulation of nitric oxide production. *Immunology* 1995; 86: 250-258.
- 15-Upham J, Strickland Dhm Bilyk N, Holt PG. Alveolar macrophages from humans and rodents selectively inhibit T-cell proliferation but permit activation and cytokine secretion. *Immunology* 1995; 84: 142-147.
- 16-Holt PG. Inflammatory responses in airway tissues: which cell types have been implicated? *Intern Respir Forum* 1977; 8-14.
- 17-Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, Holgate ST. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-457.
- 18-Corrigan CJ, Kay AB. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 1992; 13: 501-507.
- 19-McWilliam A, Nelson D, Thomas JA, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment is a hallmark of the acute inflammatory response at mucosal surfaces. *J Exp Med* 1994; 179: 1331-1336.
- 20-Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Mutucci A. The importance of Th2 cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 360-369.
- 21-Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PLB. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 1992; 149: 1432-1438.
- 22-Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1169-1174.
- 23-Ohnishi T, Sur S, Collins DS, Fish JE, Gleich GJ, Peters SP. Eosinophil survival activity identified as interleukin-5 is associated with eosinophil recruitment and degranulation and lung injury twenty four hours after segmental antigen lung challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 607-615.
- 24-Postma Ds, Bleeker ER, Amerlung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
- 25-Power C, Sreenan S, Hurson B, Burke C, Poulter LW. Distribution of immunocompetent cells in the bronchial wall of clinically healthy subjects showing bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 1993; 48: 1125-1189.
- 26-Howarth PH, Roberts JA, Bradding P, Walls AE, Holgate SP. The influence of β -agonists on airway inflammation in asthma. In: Costello JF, Mann RD (eds). *Beta-agonists in the treatment of asthma*. Parthenon Publishing, UK, 1992; 69-75.
- 27-Montefort S, Gratziau C, Goulding D, et al. Bronchial biopsy evidence for leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hours after local allergen challenge of sensitised airways. *J Clin Invest* 1994; 93: 14-21.
- 28-Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-457.
- 29-Zimmerman B, Lamner A, Enander J, Zimmerman RS, Peterson CG, Ahlsted S. Brad eosinophil, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 564-570.
- 30-Bousquet J. Can asthma management be improved by assessment of antiinflammatory activity? In: Tattersfield AE, Hargreave FE (eds). *Assessment of inflammation in asthma: clinical and therapeutic aspects*. Research and Clinical Forum 1994; 16: 39-46.

- 31-Montefort S, Lai CKW, Kapahi P, et al. Circulating adhesion molecules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1149-1152.
- 32-Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet* 1988; i: 1129-1132.
- 33-Wilson JW, Djukanovic R, Howarth PH, Holgate ST. Inhaled beclomethasone dipropionate down-regulates airway lymphocyte activation in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 86-90.
- 34-Souza AR, Poston RN, Lane SJ, Nakhasteen JA, Lee TH. Detection of GM-CSF in asthmatic bronchial epithelium and decrease by inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1557-1564.
- 35-Wang JH, Devalia JL, Xia C, Sapsford RJ, Davies RJ. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effects of corticosteroids. *Eur Respir J* 1997; 10: 834-841.
- 36-Sousa AR, Lane SJ, Nakhasteen JA, Yoshimura T, Lee TH, Poston RN. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in bronchial tissue from asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 142-149.
- 37-Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992; 6: 3051-3064.
- 38-Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- 39-Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370.
- 40-Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinbourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
- 41-Martin H, Bryden K, Devoy M, Howarth PH. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 768-772.
- 42-Ricci M, Rossi O, Bertoni M, Matucci A. The importance of Th2-like cells in the pathogenesis of airway allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 360-369.
- 43-Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, et al. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyper-reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 140: 1745-1753.
- 44-Spence DP, Johnston SL, Calverley PM, et al. The effect of the orally active platelet activating factor antagonist, WEB 2086, in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1142-1148.
- 45-Kuitert LM, Angus RM, Barnes NC, et al. Effect of a novel, potent platelet activating factor antagonist, modipafant, in clinical asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1331-1335.
- 46-English AF, Neate MS, Quint DJ, et al. Biological activities of steroids used in asthma. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: A4.
- 47-Cohan VL, Udem BJ, Fox CC, Adkinson NF, et cols. Dexamethasone does not inhibit the release of mediators from human mast cells residing in airway, intestine or skin. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 951-954.
- 48-Greiff L, Anderson M, Svensson C, Alkner U, Persson CGA. Glucocorticoids may not inhibit plasma exudation by direct vascular antipermeability effects in human airways. *Eur Respir J* 1994; 7: 1120-1124.
- 49-McCrea KE, Hill SJ. Salmeterol: a long-acting β_2 -agonist mediating cyclic AMP accumulation in a neuronal cell line. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 619-626.
- 50-Dowling RB, Johnson M, Wilson R. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* infection of the respiratory mucosa. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 327-336.
- 51-Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1994; 268: 601-606.
- 52-Jeffrey PK, Godfrey RW, Alderth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-899.
- 53-Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Asthma: a disease remodelling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
- 54-Ziesche R, Block LH. Two different levels of action of salmeterol and glucocorticoids relevant for anti-inflammatory effects. In: *International Respiratory Forum*, Colwood, UK, 1997; vol 3: 67.
- 55-Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised, double-blind, parallel group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 324-332.
- 56-Haahtela T, Jarvinen M, Kaya T, et al. Comparison of a beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-392.
- 57-Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Hargreave FF. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomised controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 483-489.
- 58-Haatela T, Jarvinen M, Kaya T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705.
- 59-O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225-252.
- 60-Villar MT, Holgate ST. IgE, smoking, and lung function. *Clin Exper Aller* 1995; 25: 206-209.