

Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide

Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid

Hisbello S. Campos¹

Resumo

A asma é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais. A expressão aumentada de genes inflamatórios define as alterações celulares e estruturais do aparelho respiratório enquanto o meio ambiente modula os diferentes fenótipos asmáticos. Exposições ambientais e infecções específicas atuando sobre um genoma predisposto leva a uma propensão sistêmica para respostas celulares do tipo Th2. Tal condição, associada aos eventos imunes locais, gera uma inflamação alérgica das vias aéreas. A interação entre a rede imune no pulmão e as células residentes das vias aéreas, produtoras-chave de citocinas, quimocinas e fatores de crescimento, produz uma doença respiratória inflamatória crônica chamada asma. Nesse cenário, os corticosteróides inalatórios são considerados o pilar terapêutico do manejo da asma crônica persistente. Corticosteróides suprimem a inflamação crônica em asmáticos revertendo a acetilação da histona promovida pelos genes inflamatórios. Na medida em que os mecanismos moleculares de ação dos corticosteróides vão sendo elucidados, novas informações sobre a patogenia da asma ficam disponíveis, ajudando a definir o manejo ideal da asma.

Palavras-chave: asma / etiologia; corticosteróides / farmacologia

Summary

Asthma is the result of the interaction of genetic and environmental factors. Increased expression of inflammatory genes defines cellular and structural alterations on the respiratory system while environmental exposures modulate the different asthma phenotypes. Specific ambient exposures and infections over a predisposed set of genes lead to a systemic propensity for allergic T helper type 2 (Th2) cell cytokine responses. This, associated to local immune events, generates an allergic airways inflammation. The interaction between local immune network and resident airway cell populations, key producers of cytokines, chemokines and growth factors, produces a chronic inflammatory respiratory disease, called asthma. In this scenario, inhaled steroids are considered the cornerstone in the management of chronic persistent asthma. Corticosteroids suppress the chronic inflammation in patients with asthma by reversing histone acetylation of the activated inflammatory genes. As the molecular mechanisms of action of corticosteroids are being elucidated, new information on asthma pathogenesis is becoming available and helping to shape asthma management.

Key-words: asthma / etiology; corticosteroids / pharmacology

Recebido em 8/02/2007 e aceito, após revisão em 1/03/2007.

1. Médico do Centro de Referência Professor Hélio Fraga/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Trabalho realizado no Centro de Referência Professor Hélio Fraga/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Não existe conflito de interesse ou fonte de fomento para este estudo.

Correspondência: Estrada de Curicica, 2000. CEP: 22710-552 Rio de Janeiro, RJ. E-mail: hisbello@globo.com

INTRODUÇÃO

A asma, uma das doenças crônicas mais comuns em todo o mundo, é uma síndrome complexa, com diferentes fenótipos clínicos em adultos e em crianças. A grande variedade de apresentações clínicas e de evolução é um obstáculo para uma classificação única, passo importante para definições diagnósticas e terapêuticas. A asma costuma ser classificada segundo os fatores desencadeadores de sintomas, a gravidade e frequência dos sintomas, ou mesmo de acordo com a resposta aos tratamentos disponíveis. No entanto, seria ideal se pudesse ser classificada segundo os mecanismos moleculares envolvidos na sua gênese e evolução, o que apontaria diretamente para os alvos diagnósticos e terapêuticos. Dessa forma, fica a dúvida se há diferentes tipos de asma ou se há apenas um mecanismo central com variações na gravidade e nas interações com outros fatores, determinando diferentes fenótipos.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, cuja causa ainda não está completamente compreendida. Como resultado da inflamação, as vias aéreas são hiperresponsivas e contraem-se facilmente em resposta a uma ampla gama de estímulos. Essa alteração pode causar tosse, sibilos, dispnéia e opressão torácica. O estreitamento das vias aéreas é usualmente reversível, mas, em alguns asmáticos, a obstrução ao fluxo aéreo pode ser irreversível. As principais alterações anatomopatológicas incluem a presença de células inflamatórias nas vias aéreas, exsudação de plasma, edema, hipertrofia da musculatura lisa peribrônquica, tampões mucosos e desnudamento do epitélio brônquico. Dessa forma, a lógica e o bom senso dizem que seu tratamento deve antagonizar a inflamação. Os corticosteróides são os mais potentes e fisiológicos dos antiinflamatórios; devem, portanto, ser os melhores remédios para o tratamento da asma.

No presente trabalho, apresentam-se e discutem-se os possíveis mecanismos moleculares envolvidos na gênese e na progressão da asma. São comentados, também, os principais fundamentos do processo inflamatório característico da asma e suas conseqüências, bem como a participação das citocinas nesse processo e os mecanismos moleculares de ação dos corticosteróides nesse cenário. Finalmente, discute-se a corticoterapia na asma.

A ASMA COMO UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA

A inflamação é o aspecto central de muitas doenças crônicas pulmonares, incluindo a asma. O processo inflamatório característico da asma é complexo e envolve múltiplas células e mediadores. Todas as células do aparelho respiratório, mesmo as constitutivas, tradicionalmente consideradas como não tendo potencial inflamatório (célula epitelial e célula endotelial vascular) participam das alterações típicas da asma. Os produtos dessas células envolvidos na inflamação típica de asma incluem citocinas, como as interleucinas (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13; fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); fator de necrose tumoral (TNF- α); fator transformador do crescimento-beta (TGF- β); radicais reativos de oxigênio, tais como anion peróxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxilas e peróxidonitrito; produtos granulares pré-formados, tais como proteína básica principal (PBP) do eosinófilo, proteína catiônica eosinofílica (PCE); histamina e triptase do mastócito; mediadores lipídicos, que incluem as prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador de plaquetas (FAP); moléculas de adesão, tais como a molécula intracelular de adesão-1 (ICAM-1), a molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1), e selectinas.

As evidências iniciais de que a inflamação era um componente importante da asma foram derivadas de autópsias em doentes com asma fatal. Nessas situações, o estudo das vias aéreas revelava infiltração de neutrófilos e de eosinófilos, mastócitos degranulados, perda da integridade do epitélio brônquico, espessamento da membrana basal, oclusão da luz brônquica por muco, hiperplasia das células caliciformes e hipertrofia/hiperplasia da musculatura lisa peribrônquica. Estudos mais recentes mostram que as alterações inflamatórias estão presentes mesmo nos portadores de formas leves da doença, e que envolvem as vias aéreas centrais e periféricas.¹ Revelam também que o grau da alteração tem relação com a gravidade da doença. Dessa forma, mesmo que não uniformemente, o desnudamento do epitélio brônquico, a degranulação dos mastócitos, a deposição de colágeno sob a membrana basal e a infiltração por eosinófilos e linfócitos foram observados em formas leves e moderadas de asma. A presença de citocinas que mediam a inflamação brônquica característica da asma e de quimocinas quimiotáticas no lavado broncoalveolar e nas secreções brônquicas, produzidas por células residentes e

A ORIGEM DA ASMA

inflamatórias nas vias aéreas, confirmam a hipótese de que diversas células do trato respiratório têm papel direto na patogênese da doença.

Todas as características observadas da inflamação pulmonar e a desregulação fisiológica observada na asma são o resultado final dos eventos moleculares e celulares envolvidos na sensibilização, no desenvolvimento de células Th2, na elaboração de citocinas Th2 e na ativação dos mecanismos efetores dessas citocinas. A inflamação pulmonar vista na asma envolve o recrutamento e a ativação de células inflamatórias e mudanças nas células estruturais do pulmão. Caracteristicamente, há expressão aumentada de diversos mediadores envolvidos na complexa trama de reações inflamatórias, incluindo citocinas, quimocinas, fatores de crescimento, enzimas, receptores e moléculas de adesão. A transcrição aumentada de genes inflamatórios é regulada por fatores de transcrição (FT) pró-inflamatórios. Algumas das citocinas envolvidas iniciam as reações inflamatórias através da ativação de FT, proteínas que se ligam às regiões promotoras de genes. Os FT identificados como envolvidos na inflamação asmática incluem o fator nuclear-kB (NF-kB), o ativador de proteína-1 (AP-1), o fator nuclear de células T ativadas (NFAT), a proteína de ligação do elemento de resposta ao AMPc, e vários membros da família de fatores de transcrição ativados pela transdução de sinais (STAT). Esses FT agem sobre os genes que codificam as citocinas inflamatórias, quimocinas, moléculas de adesão e outras proteínas que induzem e perpetuam a inflamação. A indução da expressão de moléculas de adesão (tais como a *molécula de adesão intercelular 1* e a *molécula de adesão endotélio-leucócito*) através da ação de citocinas, leva mecanismo de adesão das células inflamatórias ao endotélio e à migração dessas células da circulação para a lâmina própria, o epitélio brônquico e até mesmo para a luz brônquica.²

A expressão de quimocinas na patogênese da asma está bem estabelecida.³ Pode ser que cada estágio da asma seja mediado por grupos específicos de quimocinas, cujas fontes celulares dentro das vias aéreas incluem as células epiteliais e os macrófagos alveolares. Dado que essas células são residentes, as quimocinas que elas liberam têm efeito imediato na via aérea e no tecido pulmonar adjacente. Parte delas tem efeito quimiotático para os eosinófilos e para outras células diretamente implicadas na fisiopatologia da asma. Entre essas, pode-se citar os linfócitos T, a RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), a CCL6, a MCP-3, a CCL7 e a MCP-4. Para todas elas, há diversas quimocinas envolvidas no processo de atração/ativação.⁴

Há indícios de que a asma comece a ser definida ainda na fase intra-uterina. Segundo estudos de coorte, a credibilidade para a asma é, em grande parte, determinada durante o desenvolvimento fetal e nos primeiros três a cinco anos de vida.⁵ Fatores genéticos e ambientais operam num momento de desenvolvimento/crescimento pulmonar, definindo a estrutura e a função das vias aéreas. Alterações durante esse período crítico tornam as vias aéreas mais susceptíveis a poluentes ambientais e as predisõem à sensibilização com aeroalérgenos.⁶ Aparentemente, os genes relacionados à atopia e à asma não são ativados na ausência de fatores ambientais e de exposições específicas a determinados alérgenos. Foi demonstrado que o processo de sensibilização do linfócito T, com conseqüente regulação das respostas proliferativas específicas para antígenos e geração de citocinas, ocorre no útero e que as células T antígeno-específicas circulantes desaparecem nos órgãos que irão manifestar o fenótipo alérgico entre os seis meses e um ano de idade.⁷ A demonstração dos mecanismos imunes envolvidos na sensibilização do linfócito T antes do nascimento indica que antígenos ou fragmentos antigênicos tenham atravessado a placenta e feito contato com células imunes fetais. É nessa linha de raciocínio que se apóiam as medidas preventivas da asma durante a gravidez. Dentre elas, aquela que propõe reduzir a exposição ambiental.

Dessa forma, aparentemente, indivíduos com predisposição genética para asma e para alergia, quando colocados num ambiente particular no início de suas vidas, desenvolvem um tipo peculiar de inflamação das vias aéreas que resulta na asma. Segundo a concepção atual, a programação fetal intra-uterina determinada pela mãe e a falta relativa de infecções na primeira infância poderiam criar um ambiente biológico no qual células T indiferenciadas (*T helper* - Th) no neonato seriam direcionadas para o subtipo Th2.⁵ Os mecanismos de diferenciação não estão totalmente esclarecidos, mas são modulados por sinalização originada no microambiente local. Na presença de células dendríticas CD8a e/ou IL-12, IL-18 ou IFN- γ , a célula *T helper* indiferenciada transforma-se em Th1. Essa evolução é mediada por um mecanismo dependente do transdutor de sinal e ativador da transcrição-1 (STAT-1) e do fator de transcrição T-bet.⁸ Por outro lado, na presença de células dendríticas CD8a e/ou IL-4 (que tem origem do mastócito ativado pela IgE ou das células dendríticas), é formado o Th2. Nesse

complexo mecanismo de diferenciação, estão envolvidas a transdução de sinal mediada pelo STAT-6 e a ativação de diversos fatores de transcrição (*GATA-3*, fator nuclear de células T ativadas-c (NFAT_c), e *c-maf*). Dando ainda mais complexidade a esse mecanismo de diferenciação celular, ele envolve um sistema contra-regulatório no qual cada população celular tem a capacidade de inibir e/ou regular o fenótipo induzido pela outra. As respostas polarizadas Th1, nas quais ocorrem secreção de interferon-gama (IFN- γ), interleucina-12 (IL-12) e linfotóxina, têm papel chave na ativação do macrófago nas reações de hipersensibilidade retardada. Elas são características na patogênese de doenças como a artrite reumatóide, a sarcoidose e a tuberculose. Diferentemente, a polarização Th2 estimula as respostas mediadas por anticorpos, ativa mastócitos e promove a eosinofilia tecidual. Elas têm papel chave na alergia e nas defesas antiparasitárias e são as respostas predominantes nas vias aéreas asmáticas, onde níveis elevados das principais interleucinas envolvidas no processo inflamatório da asma - IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 - foram detectados. A IL-13 (produto de um gen localizado no cromossomo 5 no loco q31, local repetidamente implicado nos estudos genéticos da asma) é um potente indutor da resposta inflamatória dos eosinófilos, mastócitos e linfócitos, bem como da fibrose das vias aéreas, da metaplasia de muco, e da hiper-responsividade brônquica (HRB).⁶ A IL-9 tem seus efeitos mediados pela indução da IL-13, sugerindo que essa última seja o caminho final das respostas inflamatórias do tipo Th2. A secreção de citocinas Th2 nas vias aéreas pode promover um padrão inflamatório eosinofílico e mastocitário, bem como mudanças estruturais típicas do fenótipo asmático. O processo inflamatório crônico, assim originado, pode vir a ser exacerbado por episódios inflamatórios agudos causados por exposições virais e/ou alérgicas, perpetuando os ciclos inflamatórios que contribuem para o remodelamento brônquico e para a HRB. Se a hipótese acima for verdadeira, a célula CD4+ é um importante orquestrador da inflamação asmática na via aérea, enquanto eosinófilos, mastócitos, basófilos, e leucócitos B são importantes células efetoras. Tornando ainda mais complexo o cenário, os eventos inflamatórios nas vias aéreas asmáticas são dinâmicos, e células locais como as epiteliais, musculares lisas, fibroblastos e células cartilaginosas são também fonte de mediadores quando estimuladas, contribuindo para a imbrincada rede de alterações inflamatórias no trato respiratório.⁹

Atualmente, a crescente compreensão da

multiplicidade e da superposição das citocinas envolvidas na patogênese da asma vem trazendo à discussão o real valor do paradigma Th1/Th2. Indiscutivelmente, por todo o exposto acima, a estimulação alérgica das vias aéreas asmáticas leva a um aumento dos linfócitos Th,¹⁰ reforçando a base imunológica da asma. As fortes associações com a alergia, aliadas às evidências da participação das citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13)¹¹ no desenvolvimento da inflamação característica da asma e da HRB, constituem fundamentos importantes para o papel do Th2 no desenvolvimento da asma.¹² Nessa linha de raciocínio, desenvolveu-se a teoria exposta anteriormente, conhecida como o paradigma Th1/Th2. Entretanto, a evolução do conhecimento vem trazendo novos fatos que vão de encontro àquela teoria. Mesmo reconhecendo que grande parte dos asmáticos sejam atópicos, numerosos outros fatores, além da alergia, parecem contribuir para a inflamação e para o remodelamento das vias aéreas. Há evidências de que diferentes processos estão envolvidos nas alterações alérgicas e na inflamação asmática. A presença de respostas Th2 na asma atópica pode não representar um simples desvio ou polarização no eixo Th1-Th2, já que estudos recentes demonstram que os indivíduos afetados respondem de modo global aos alérgenos, com aumento da resposta tanto do tipo Th1 como Th2.^{13,14} Esse fato sugere que a alteração imune se dê em etapas iniciais do processo regulatório imune, antes da diferenciação Th1/Th2. Assim, o paradigma Th1/Th2 é adequado para descrever doença alérgica das vias aéreas, mas não explica a totalidade e a complexidade das alterações imunes observadas na asma. A “teoria da higiene”, que associa o crescimento das doenças Th2 à “limpeza” ambiental (redução de agentes etiológicos de algumas doenças infecciosas) com conseqüente diminuição dos potentes estímulos pró-Th1 necessários para a maturação imune, não consegue explicar a observação paradoxal de que a incidência de doenças Th1 (como diabetes tipo 1) também aumentou no mesmo período. Dessa forma, uma nova teoria vem surgindo para incorporar o conhecimento recente. Nela, as mudanças ambientais devem ter modificado os sistemas regulatórios de modo que eles previnam, inadequadamente, a expressão exagerada de respostas Th1 e Th2 inadequadas em indivíduos predispostos.¹⁵ Baseado nessa hipótese, o papel da IL-10 vem sendo estudado em detalhes. Apesar de ser inicialmente classificada como uma citocina Th2, sabe-se, hoje, que a IL-10 é produzida por uma ampla gama de tipos celulares:

células dendríticas, monócitos, macrófagos, células T (CD4+, CD8+ e NK; linfócitos T regulatórios CD4+ CD25+), neutrófilos e células epiteliais. Ela tem um papel importante modulando e abafando respostas imunes exageradas em todo o sistema imune, inibindo a ativação de células T, a produção de IgE, o recrutamento de eosinófilos e muitos outros aspectos da inflamação alérgica.¹⁶ Seu papel na patogenia da asma não está claro, mas, como é produzida também por células epiteliais pode ser um importante mediador nas interações entre respostas imunes sistêmicas e doença local na via aérea.¹⁷

Resumindo, ainda há muito a compreender sobre os imbricados e complexos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na patogenia da asma. Provavelmente, nenhuma das teorias atuais é capaz de explicar totalmente os mecanismos envolvidos, mas elas vão sendo modificadas na medida em que novos conhecimentos são agregados. Indiscutivelmente, o pulmão de um asmático é estrutural e funcionalmente diferente. Como resultado da interação entre fatores genéticos, componentes celulares com comportamento diverso do normal e modulação ambiental, mecanismos imunes anormais, modulados por numerosas citocinas, resultam nas alterações e disfunções observadas na asma.

CITOCINAS NA ASMA

Como comentado acima, na asma há um sistema complexo de interação entre as diversas células que compõem o trato respiratório que se dá, principalmente, através das citocinas. O termo citocina é usado genericamente para um grande grupo de proteínas solúveis que agem como reguladores humorais em concentrações nano ou picomolares. Tanto em condições normais como nas patológicas, elas modulam as atividades funcionais de células e de tecidos através de receptores específicos na superfície das células alvo. As citocinas também têm a capacidade de mediar interações diretas entre células e de regular processos que ocorrem no ambiente extracelular, bem como de atuar como fator de sobrevivência celular, prevenindo a apoptose (morte celular programada). Elas agem em células-alvo modulando uma ampla gama de funções celulares, que incluem ativação, proliferação, quimotaxia, imunomodulação, liberação de outras citocinas ou mediadores, crescimento e diferenciação celular, e apoptose. Em alguns aspectos, as ações biológicas das citocinas lembram aquelas dos hormônios clássicos

produzidos em tecidos glandulares especializados. Dessa forma, algumas citocinas agem no nível sistêmico, afetando, por exemplo, fenômenos biológicos como inflamação, síndrome sistêmica de resposta inflamatória, reação imediata e reparação tecidual pós-agressão. De um modo geral, as citocinas agem sobre um espectro maior de células alvo que os hormônios; diferem-se destes últimos principalmente por não serem produzidas por células especializadas que compõem glândulas, ou seja, não há um único órgão fonte para esses mediadores. O fato de as citocinas serem também proteínas secretadas significa que os locais onde são expressas não predizem necessariamente os locais onde exercerão suas funções biológicas.¹⁸

Globalmente, as citocinas compreendem: 1) interleucinas (inicialmente imaginadas como produzidas apenas por leucócitos); 2) linfocinas (inicialmente imaginadas como produzidas apenas por linfócitos); 3) monocinas (inicialmente imaginadas como produzidas apenas por monócitos); 4) interferons (inicialmente imaginados como envolvidos nas respostas antivirais); 5) fatores estimuladores de colônias (inicialmente imaginados como suporte do crescimento celular em meio semi-sólido); 6) quimocinas (inicialmente imaginadas como envolvidas em quimotaxia) e um grande grupo de outras proteínas. O termo citocina tipo 1 se refere às citocinas produzidas pelos linfócitos Th1 (IL-2, IFN- γ , IL-12 e TNF- β , entre outras), enquanto o termo citocina tipo 2 denota aquelas produzidas pelos linfócitos Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, entre outras).¹⁸

A maior parte das citocinas são glicoproteínas secretadas por células através dos caminhos secretórios clássicos, codificados por diversos genes, o que pode levar a um grande número de variantes. Em muitos casos, os padrões de expressão de diferentes citocinas ou de membros de uma família de citocinas superpõem-se parcialmente, sugerindo um papel específico para cada fator. Partindo dessa suposição, originalmente, as citocinas foram caracterizadas e rotuladas de acordo com alguns aspectos de suas atividades funcionais inicialmente detectadas. Entretanto, os processos de clonagem de genes para as citocinas permitiram maior compreensão da sua classificação e agrupamento, alterando a suposição inicial. Aparentemente, há grande pleiotropia e elementos de redundância na família das citocinas, de modo que cada citocina tem muitas funções superponíveis ao mesmo tempo em que cada função pode ser potencialmente mediada por mais de uma citocina. Dessa forma, pode

não ser fácil prever o efeito de uma determinada citocina no contexto de uma doença, já que ele pode ser influenciado por outra(s) citocina(s) liberada(s) simultaneamente pela mesma célula ou pela célula alvo, como consequência da ativação promovida pela citocina¹⁸.

Habitualmente, a maior parte das citocinas não se encontra estocada dentro das células (exemplos de exceção: TGF- β e PDGF, que são estocadas nas plaquetas). A expressão da maior parte das citocinas é rigidamente controlada em praticamente todos os níveis: transcrição, translação e síntese protéica. Usualmente, elas são produzidas apenas após a ativação celular em resposta a um sinal de indução. A regulação de sua expressão também é diferenciada segundo o tipo celular e sua fase de desenvolvimento. O processo regulatório coordena tanto a secreção como a liberação pelas células produtoras. Uma vez liberadas, seu comportamento na circulação pode ser regulado por receptores solúveis e por proteínas de ligação específicas ou inespecíficas. A regulação também ocorre no nível do receptor na célula alvo e no processo de sinalização que governa as alterações e o comportamento das células respondentes. Quase todas as citocinas são efetores pleiotrópicos, promovendo múltiplas atividades biológicas. Além disso, muitas citocinas têm ações sobrepostas e uma única célula frequentemente interage com diversas citocinas e tem respostas aparentemente idênticas (*cross-talk*). Uma das consequências dessa sobreposição funcional é a observação de que um fator pode, frequentemente, substituir funcionalmente outro fator ou compensar parcialmente sua falta.¹⁸

Dando ainda mais complexidade à ação das citocinas, sabe-se que muitas citocinas têm ação estimulante ou inibitória, e tanto podem agir sinergicamente como antagonizar a ação de outras. Sob determinadas circunstâncias, uma mesma citocina pode promover reações que são o reverso daquelas que ocorrem em outras circunstâncias. O tipo, a duração e mesmo a amplitude das ações celulares induzidas por uma citocina em particular podem ser consideravelmente influenciados pelo microambiente da célula, pela fase celular, pelo tipo de células vizinhas, pela concentração local de citocinas, pela combinação de outras citocinas presentes no mesmo momento, e mesmo pela seqüência temporal de diferentes citocinas atuando sobre a mesma célula. Sob a combinação de tais circunstâncias, uma mesma citocina pode transmitir sinais diferentes para diferentes subgrupos de células. Esse fato pode ser parcialmente explicado pelos diferentes espectros de genes expressos por essas células e pela

disponibilidade e concentração de diversos fatores de transcrição que direcionam a expressão genética.¹⁸

Na asma, as citocinas atuam na coordenação e na persistência do processo inflamatório crônico das vias aéreas. Tanto o comportamento alterado como as mudanças estruturais observadas nas células residentes do trato respiratório são consequência da ação de citocinas. Sob a perspectiva da asma, uma maneira de agrupá-las pode ser vista abaixo:

a) *Linfocinas*: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17.

b) *Citocinas pró-inflamatórias*: IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF.

c) *Citocinas anti-inflamatórias*: IL-10, IL-1ra, IFN- γ , IL-12, IL-18.

d) *Citocinas quimotáticas (quimocinas)*: RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1 α , eotaxina, IL-8.

e) *Fatores de crescimento*: PDGF, TGF- β , FGF, EGF, IGF.

Uma rede imbricada de interações celulares mediada por citocinas é responsável pelo cenário observado na asma. Não se sabe ainda qual o sinal primário que ativa o linfócito Th2, mas possivelmente ele está relacionado à exposição antigênica na presença das citocinas apropriadas. É possível que as células dendríticas sejam responsáveis pelo primeiro contato entre o sistema imune e o alérgeno externo. A partir daí, segundo o paradigma Th1/Th2, moléculas co-estimuladoras na superfície da célula apresentadora de antígenos devem levar à estimulação e a proliferação das células Th2,¹⁸ tendo início a complexa rede de interações celulares que levam às disfunções e às alterações teciduais observadas na asma.¹⁹ Dentre as principais alterações teciduais, destaca-se o remodelamento das vias aéreas, supostamente responsável pela persistência e gravidade da doença.

REMODELAMENTO NA ASMA

O remodelamento é um processo dinâmico que interpõe lesão inflamatória e reparo tecidual. Esse processo, passível de acontecer em todos os órgãos, tanto pode levar à reconstrução nos moldes anteriores (“tornar a modelar”) como em moldes anormais (“refazer com modificações profundas”). O termo “remodelamento brônquico” (RB) foi usado pela primeira vez por Huber e Koessler na década de 20²⁰ para descrever as alterações estruturais observadas nas vias aéreas de asmáticos. Posteriormente, em meados de 80, elas foram associadas à gravidade da asma e à

HRB.^{21,22} Embora os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela HRB ainda não estejam totalmente esclarecidos, há evidências de que incluem componentes da inflamação, do RB e amplificação de reflexos neurais.²³ Ainda não se sabe com exatidão quais fatores determinam a gravidade e a progressão da doença, mas certamente o remodelamento é um dos determinantes da gravidade e da irreversibilidade da redução da luz brônquica. A convicção de que haveria um componente irreversível na obstrução ao fluxo aéreo na asma foi reforçada por diversos estudos nos quais foram observados redução da resposta broncodilatadora ao longo do tempo²⁴ e declínio progressivo do calibre brônquico ao longo do tempo entre os asmáticos.²⁵ O RB, caracterizado por lesão epitelial, deposição de proteínas da matriz extracelular, metaplasia de células caliciformes, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa, aumento da vasculatura e da inervação brônquica, entre outras modificações, é a alteração irreversível das vias aéreas asmáticas. Apesar de as alterações anatomopatológicas das vias aéreas dos asmáticos serem conhecidas há bastante tempo, o início do processo de RB e sua progressão ainda não foram elucidados. Inicialmente, o remodelamento brônquico foi interpretado como resultado das lesões teciduais decorrentes do processo inflamatório crônico nas vias aéreas asmáticas. A evolução do conhecimento, entretanto, indicou que ele é também resultado dos determinantes genéticos da asma²⁶ e dos estímulos mecânicos sobre a via aérea.²⁷

Conforme comentado anteriormente, há indícios de que a asma comece a ser definida ainda na fase intra-uterina. Fatores genéticos e ambientais interagem gerando alterações estruturais e funcionais no aparelho respiratório. É possível que, no processo de remodelamento brônquico, as características particulares do epitélio brônquico, talvez moduladas geneticamente, participem do processo de remodelamento^{28,29} e que sejam mais importantes do que a resposta inflamatória por si só. O epitélio da via aérea do asmático é mais susceptível à lesão por oxidantes do que o do não-asmático, o que pode levar a uma programação de morte celular prematura. Como resultado, encontra-se um cenário de lesão continuada: o epitélio torna-se uma fonte de fatores de crescimento e, interagindo com a bainha do fibroblasto, provoca secreção de outros fatores adicionais capazes de promover a proliferação dos demais componentes das vias aéreas, incluindo músculo liso, vasos sanguíneos e nervos, além de maior deposição de colágeno e de outras proteínas da matriz na lâmina basal subepitelial.⁹

Alguns outros fatores vêm sendo estudados buscando a compreensão dos mecanismos relacionados ao RB. Entre eles, as metaloproteinases (MMPs), que participam do processo de expressão das proteases e antiproteases.³⁰ As MMPs são uma família de proteinases neutras, reconhecidas como coadjuvantes importantes em processos patológicos pulmonares, que têm a capacidade de clivar proteínas estruturais como as das fibras colágenas e elásticas. Nos tecidos, seus inibidores são denominados TIMPs (inibidores teciduais de metaloproteinases).³¹ Na asma, os membros potencialmente mais importantes dessas famílias são as MMP-9 e 8 e o TIMP1 e 2.³⁰ Aparentemente, o RB observado na asma é resultado, também, da interação entre o TIMP-1 e a MMP-9.³² O equilíbrio entre as MMPs e seus inibidores controla a deposição de colágeno nos tecidos; quantidades reduzidas de MMPs ou aumentadas de TIMPs podem contribuir para a fibrose excessiva.

Outro componente da via aérea estudada na gênese do RB é a unidade trófica epitelial-mesenquimal (UTEM), camada de células mesenquimais subepiteliais que apresenta um sofisticado nível de organização entre o epitélio brônquico e a membrana basal, que tem função primordial no desenvolvimento pulmonar na fase fetal.³³ A constatação de que a extensa deposição de fibras colágenas e de outras proteínas da matriz na membrana basal observada na asma não é vista em outras doenças das vias aéreas é um forte indício de que a UTEM esteja “reativada” na asma.⁹ Essa hipótese é consistente por ter sido detectada maior quantidade do TGF- β nas vias aéreas de asmáticos²³, bem como baixo grau de proliferação epitelial nas áreas de lesão do epitélio³⁴ e concomitante declínio na relação MMP/TIMP, especialmente nas vias aéreas de asmáticos graves,³⁵ nos quais se nota proeminente acúmulo de matriz.

Um dos fatores envolvidos no processo de remodelamento é o estímulo mecânico. As vias aéreas estão expostas a um grande número de estímulos mecânicos, sendo o principal deles a broncoconstrição. Durante a redução aguda do calibre brônquico, a compressão é maior sobre a superfície epitelial interna da parede brônquica. As células epiteliais dessa superfície têm a capacidade de modular o padrão inflamatório da parede da via aérea e de produzir fatores que influenciam o recrutamento, a proliferação e a atividade dos fibroblastos e das células musculares, em resposta aos estímulos mecânicos. Foi demonstrado que células epiteliais das vias aéreas expostas a estresses compressivos equivalentes aos que ocorrem durante a broncoconstrição aumentam a expressão de genes relevantes ao remodelamento brônquico, bem como a síntese de colágeno.³⁶

Certamente as alterações do trato respiratório denominadas RB são produto da inter-relação entre fatores genéticos e as diferentes estruturas que compõem o brônquio, bem como das interações entre células inflamatórias e estruturais e do dinamismo das vias aéreas. É provável que parte das alterações pulmonares da asma esteja presente antes mesmo da primeira estimulação, representando expressões da codificação genética.³⁷

Nesse cenário, com o aparelho respiratório modificado tanto estrutural quanto funcionalmente, permeado por um processo inflamatório crônico, faz sentido imaginar que a prevenção das alterações deva ser o principal alvo do tratamento. Com esse intuito, diversos estudos vêm sendo conduzidos, mas seus resultados ainda não permitem prevenir a asma. Resta, então, tentar reduzir o impacto da doença, antagonizando o processo inflamatório característico da asma. Isso faz da terapia antiinflamatória o grande eixo terapêutico da asma no presente.

AS BASES MOLECULARES DA AÇÃO DO CS

Os efeitos biológicos dos corticosteróides (CS) colocam-nos, sob o ponto de vista terapêutico, entre os agentes antiinflamatórios mais potentes disponíveis para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, fazendo deles a terapêutica antiinflamatória mais efetiva para a asma¹. Sua ação predominante é “desligar” diversos genes inflamatórios (codificadores de citocinas, quimocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias, receptores e proteínas) ativados durante o processo inflamatório. A inflamação crônica é caracterizada pela expressão aumentada de muitos genes inflamatórios regulados por fatores de transcrição pró-inflamatórios, tais como o fator nuclear kappa-B (NF- κ B) e o ativador de proteína-1 que, ao se ligarem a moléculas co-ativadoras, promovem sua ativação, causando a acetilação de histonas e conseqüente transcrição genética. Os CS suprimem essa transcrição revertendo a acetilação das histonas. A eficácia clínica dos CS sintéticos deriva de sua capacidade de mimetizar os glicocorticosteróides naturais. Agressões ao corpo, como inflamação, dor, infecção ou mesmo estresse mental, levam à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e resultam na produção de cortisol pelo córtex da adrenal. Uma vez na corrente sanguínea, o cortisol é transportado para diversos órgãos, nos quais causará muitos efeitos

metabólicos, incluindo aumento da glicemia, estimulação da gliconeogênese no fígado, alterações prejudiciais no metabolismo ósseo e mobilização de ácidos aminos e graxos. Entretanto, além desses efeitos metabólicos, os CS também são potentes supressores imunológicos endógenos. Dessa forma, enquanto o poder antiinflamatório dos CS sintéticos advém dos mecanismos antiinflamatórios endógenos, a utilidade clínica desses fármacos é limitada pela insuficiência do eixo HHA e pelos efeitos metabólicos citados acima.

Acredita-se que a maior parte, senão todo, dos efeitos dos CS sobre as células seja mediada pelo receptor de glicocorticóide (RG). O RG é uma proteína com 777 aminoácidos que faz parte de uma superfamília de receptores nucleares regulados por ligantes³⁸ e tem uma estrutura modular cujas principais funções – transativação, ligação ao DNA, ligação ao ligante – estão localizadas em domínios específicos. Na ausência de um ligante, o RG é mantido no citoplasma sob a forma de um complexo multiproteico inativo. Esse complexo consiste em duas moléculas hsp90 (*heat shock protein*) mais diversas outras proteínas, incluindo a imunofilina p59 e a calreticulina. Há dois tipos de RG: α e β . O primeiro é capaz de ligar-se ao CS enquanto o β não é ativado pelo CS.³⁹ A entrada do CS na célula e sua subseqüente ligação ao domínio específico no RG (*ligand binding domains* - LBD) leva à mudança na conformação do RG. Isso leva à dissociação do complexo multiproteico e a translocação do GR para o núcleo da célula devido à seqüência de localização nuclear presente no domínio de ligação ao DNA do RG. Uma vez dentro do núcleo, o RG liga-se a seqüências do DNA conhecidas como elementos de resposta aos CS (GREs), ativando a transcrição de genes responsivos (transativação). Os genes reconhecidamente regulados positivamente pelos CS e que desempenham papel importante na resolução da inflamação incluem a lipocortina I e a proteína de ligação da calpactina/p11, ambas envolvidas na supressão da liberação do ácido araquidônico (AA). Os genes que regulam o inibidor da secreção de protease pelo leucócito (SLPI), o receptor tipo II da interleucina-1 e os receptores beta-2 adrenérgicos também são regulados positivamente pelo CS. Entretanto, a cinética da indução desses genes é lenta, geralmente levando mais que 24 a 48 horas, o que explica o papel a longo prazo dos efeitos antiinflamatórios dos CS. Dessa forma, os mecanismos de transcrição positivos do RG (não inibitórios de genes) não são usados para explicar

os efeitos mais rápidos, repressivos, dos CS sobre os genes inflamatórios.³⁸

A ação dos CS na asma se dá pela modulação das respostas imune e inflamatória através da inibição dos fatores de transcrição (FT).³⁹ Os efeitos antiinflamatórios dos CS são tempo e dose dependentes⁴⁰ e sua ação sobre as células é mediada através do RG que, transportando o CS do citoplasma para o núcleo da célula, onde ele se ligará ao DNA, levará à produção de moléculas antiinflamatórias (transativação) e à inibição da produção de substâncias inflamatórias (transrepressão). Estima-se que o número de genes por células diretamente regulados pelos CS esteja entre 10 e 100, mas muitos outros genes são indiretamente regulados através da interação direta do RG com outros FT.^{41,42} Acredita-se que a ação mais importante do CS para alcançar o efeito antiinflamatório seja a inibição da transcrição de fatores pró-inflamatórios, tais como a proteína ativadora-1 (AP-1), STATs, NFAT e o fator nuclear- κ B (NF- κ B).^{43,44} FT são proteínas que se ligam a seqüências regulatórias do DNA (genes-alvo) e modificam a transcrição genética. Isso pode resultar no aumento ou na redução da síntese de proteínas e subsequente função celular alterada.⁴⁵ A ligação dos FT em seus sítios na região promotora do DNA habitualmente envolve grandes proteínas (Proteína ligante do elemento de resposta ao AMPc (CREB), por exemplo), responsáveis pela conexão de diversos FT ao DNA. Um outro mecanismo importante para a ação antiinflamatória do CS se dá pela ligação direta do RG a determinados FT.^{46,47} Muitos FT são comuns a diversas células e podem ter um papel inespecífico na regulação de genes inflamatórios, enquanto outros são específicos para determinadas células e podem determinar as características fenotípicas de uma célula. Um dos mecanismos de ativação dos FT se dá através de múltiplos caminhos de transdução de sinais intracelulares, incluindo o das quinases (tais como as quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), as quinases Janus (JAKs) e as proteínquinases C (PKC)) estimuladas por receptores da membrana celular. Os FT também podem ser diretamente ativados pelos CS ou mesmo serem ativados ainda no citoplasma. Por esse último mecanismo, os FT podem converter sinais ambientais transitórios na superfície celular em mudanças a longo prazo na transcrição genética. Dessa forma, nem todas as ações antiinflamatórias dos CS se dá por meio da ligação ao DNA. FT, como o NF- κ B e o AP-1, regulam

a transcrição de muitos dos genes inflamatórios e sua repressão se dá por um mecanismo direto proteína-proteína entre eles e o RG.^{48,49}

Quando em “repouso”, o DNA encontra-se enrolado em torno de proteínas especiais (histonas), formando os nucleossomas e a cromatina nos cromossomos. A cromatina é composta pelos nucleossomas, os quais são partículas formadas por DNA associadas a um octômero de duas moléculas de proteínas (histonas). Há muito se sabe que a cromatina pode tornar-se densa ou opaca à microscopia, dependendo se está enrolada em torno do núcleo da histona ou desenrolada.⁵⁰ A acetilação da histona resulta no desenrolar do DNA, o que expõe a estrutura da cromatina permitindo a ligação dos FT em seus sítios alvo. Na situação inversa (DNA enrolado na histona), provocada pela deacetilação da histona, há redução no acesso dos FT aos seus sítios de ligação, levando à repressão na transcrição de genes.⁵¹ Globalmente, os corticosteróides induzem a expressão da enzima responsável pela deacetilação da histona (histona deacetilase – HDAC), mantendo o DNA firmemente enrolado na histona e reduzindo o acesso dos FT aos seus sítios de ligação e reprimindo os genes inflamatórios.⁵²

Estudos *in vivo* demonstraram que o uso de corticosteróides está associado à inibição de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), o que poderia promover a produção de citocinas Th1 (IFN- γ e IL-12).⁵³ Aparentemente, a ação inibitória do CS na síntese de diversas citocinas (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, e IL-13, TNF- α , fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF), proteína inflamatória de macrófago 1- α (MIP-1 α)³⁸ e enzimas (óxido nítrico-sintase,⁵⁴ ciclooxigenase,⁵⁵ fosfolipase A₂ (PLA₂),²⁶ endotelina 1),⁵⁶ é uma das mais relevantes no efeito antiinflamatório. Os corticosteróides inalatórios suprimem a inflamação asmática predominantemente através da modulação da transcrição de genes codificadores de mediadores inflamatórios (particularmente citocinas) e de enzimas (sintetase induzível de óxido nítrico (iNOs), ciclo-oxigenase induzível). A inibição da transcrição genética é mediada predominantemente pela inibição de fatores de transcrição, tais como o ativador da proteína 1 (AP-1) e o fator nuclear kappa-beta (NF- κ B). Como comentado anteriormente, os efeitos antiinflamatórios dos CS se dão através de diferentes mecanismos. Em um deles,

particularmente importante na asma, a ação do CS se dá através da estimulação da síntese de proteínas antiinflamatórias. O CS aumenta a síntese de lipocortina-1, que tem efeito inibitório sobre a PLA₂, inibindo a produção de mediadores lipídicos.²⁶ Ele também aumenta a síntese do inibidor da protease de leucócito secretório (SLPI),⁵⁷ que é a antiprotease predominante nas vias aéreas, cuja importância pode residir na sua ação antagônica aos efeitos inflamatórios de determinadas enzimas, como a triptase. Um outro mecanismo de ação envolve a inibição da transcrição de genes que codificam receptores que mediam a ação de substâncias inflamatórias (substância P, por exemplo).⁵⁸ O CS também reduz a sobrevivência de certas células inflamatórias, como o eosinófilo.⁵⁹ Além disso, tem efeito inibitório direto sobre a expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e selectina-E, por exemplo),⁶⁰ importantes para a amplificação do processo inflamatório. No nível molecular, ainda há alguns efeitos antiinflamatórios dos CS não completamente esclarecidos, como, por exemplo, sua ação inibitória sobre a exudação plasmática nas vênulas pós-capilares nos locais da inflamação.⁶¹

No nível celular, os CS inibem a liberação de mediadores inflamatórios e de citocinas pelos macrófagos alveolares e pelos eosinófilos.³⁸ Nesse nível, uma das ações melhor descritas do CS é a redução que ele promove no número de eosinófilos circulantes, o que pode refletir sua ação sobre a produção do eosinófilo na medula óssea. Com o uso do CS inalatório, observa-se redução marcada no número de eosinófilos de baixa densidade, presumivelmente refletindo inibição da produção de citocinas nas vias aéreas. Ele age sobre o linfócito T, inibindo sua ativação e bloqueando a liberação de citocinas importantes para o recrutamento e maior sobrevivência das células inflamatórias envolvidas na inflamação asmática.⁴⁰ Embora o CS não tenha efeito inibitório direto sobre a liberação de mediadores pelos mastócitos, quando usado a longo prazo, ele diminui o número dessas células na mucosa brônquica.⁶² Finalmente, o CS também inibe a expressão aumentada de fatores inflamatórios no epitélio brônquico.⁶³

USO DOS CS NO TRATAMENTO DA ASMA

Há numerosas evidências de que os corticosteróides inalatórios (CSi) são efetivos no controle dos sintomas asmáticos e na redução da intensidade da

inflamação das vias aéreas, e de que esses efeitos perduram durante o tempo de corticoterapia. Além de controlar os sintomas da asma e de melhorar a função respiratória, previnem as exacerbações e reduzem a mortalidade da asma.⁶⁴ Seus efeitos independem da idade do doente e da gravidade da asma. Nenhuma das alternativas terapêuticas atuais consegue induzir a remissão definitiva da asma, mas os CSi mantêm seus efeitos após muitos anos de tratamento, quando comparados às outras formas de tratamento de manutenção.⁶⁵ Em estudos comparativos, os CSi são tanto ou mais efetivos que as alternativas não-esteroidais, nunca menos.⁶⁶ Indiscutivelmente, os CSi são superiores a todas as outras alternativas terapêuticas disponíveis, mas não há certeza de que seus efeitos sejam duradouros. Parte dos asmáticos tratados por longos períodos, volta a ter sintomas após a suspensão da medicação em prazos variáveis. Estudo duplo-cego recente procurando avaliar se os CSi podem modificar o subsequente desenvolvimento de asma em crianças pré-escolares com elevado risco de asma observou 285 crianças com idades entre 2 e 3 anos com indicador preditivo de asma positivo.⁶⁷ Nele, as crianças foram divididas em dois grupos: um foi tratado com 88 mcg de fluticasona/dia e o outro com placebo mascarado, por dois anos. A seguir, foram acompanhadas por um ano sem medicação. No grupo tratado, observou-se redução de sintomas e exacerbações asmáticas, bem como redução na velocidade do crescimento, que foi temporária e não progressiva. Os autores concluíram que a corticoterapia inalatória, por dois anos, não modificou o desenvolvimento de sintomas asmáticos ou alterações na função pulmonar durante o terceiro ano, sem medicação. Esses achados não suportam o conceito de que os corticosteróides tenham efeito modificador da doença após a descontinuação do tratamento. De qualquer modo, os CSi são a única opção disponível capaz de suprimir a inflamação nas vias aéreas asmáticas e de inibir quase todos os aspectos do processo inflamatório da asma. Há indícios de que o início precoce da corticoterapia inalatória (CI) possa ser efetivo na prevenção da progressão da doença e do desenvolvimento do remodelamento brônquico (RB).^{59,68} A CI reduz o número de células inflamatórias e a deposição de colágenos e tenascina na árvore brônquica, elementos associados ao RB.⁶⁹

A resposta à CI varia entre os asmáticos. Observações sugerem que a resposta é dependente do

momento da intervenção; quanto mais precoce, melhor.^{61,70} Os parâmetros de resposta também são específicos. Por exemplo, doses baixas podem ser efetivas para melhorar a função pulmonar enquanto que doses altas são necessárias para reduzir a HRB.⁷¹ Por outro lado, doses elevadas de CSi podem estar associados a maior risco de alteração da velocidade do crescimento em crianças⁷² e a distúrbios oculares (glaucoma ou catarata) em adultos.⁷³ Dessa forma, é imperioso definir as doses mínima efetiva e a máxima segura para cada tipo de CSi e correspondente sistema de inalação. Por exemplo, numa avaliação sistemática da literatura (meta-análise), avaliando ensaios randomizados e controlados sobre doses de CSi na asma, na qual os resultados foram apresentados sob a forma de número necessário para tratar (NNT) e número necessário para prejudicar (NNH),⁷⁴ observou-se que

- os CSi era muito eficazes, com uma curva dose-resposta relativamente plana;
- três pacientes deveriam ser tratados com 100 mcg/dia de fluticasona para prevenir piora da asma (NNT 3). Se a dose fosse 1.000 mcg/dia, o NNT seria 2,1;
- com uma dose de 100 mcg/dia de fluticasona, um em cada 90 pacientes tratados teria candidíase oral (NNH 90). Com as doses de 1.000 e 2.000 mcg/dia, os NNH foram 23 e 6, respectivamente.

Assim, com nível 1 de evidência, concluiu-se que doses baixas de CSi são efetivas no tratamento da asma.

Uma alternativa empregada para reduzir os riscos da CI a longo prazo é reduzir, gradualmente, a dose empregada na medida em que a asma vai sendo controlada. Num estudo randomizado, controlado e duplo-cego, realizado para determinar se a dose do CSi pode ser reduzida em pacientes asmáticos estáveis sem prejudicar o controle da doença, observou-se que essa estratégia é segura.⁷⁵ No entanto, como estudos com biópsias brônquicas demonstram que mesmo asmáticos leves assintomáticos têm atividade inflamatória nas vias aéreas, conceituar “controle adequado da asma” é complexo. Como ainda não há meios práticos, de aplicação clínica rotineira, para medir a inflamação das vias aéreas, dependemos dos sintomas e das medidas de função pulmonar (espirometria) para guiar o tratamento. Para essa última, a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é a mais adequada, por ser mais confiável que o pico de fluxo expiratório (PFE). Ela pode ser usada nas situações agudas para determinar

o comprometimento respiratório ou de modo seriado para acompanhar a evolução funcional.

Por fim, dois pontos serão comentados: o emprego de CSi no tratamento da crise de asma e a resistência ao CS. Embora não haja divergência sobre a necessidade da inclusão do corticosteróide no tratamento da crise de asma, o uso do CSi nessa situação é objeto de debate. Anteriormente, a tradição era empregar o corticosteróide venoso sempre. Com o avanço do conhecimento sobre os mecanismos genéticos de ação dos CS na asma, passou-se a recomendar a via oral, dado que o tempo necessário para ocorrerem os efeitos antiinflamatórios advindos das ações do CS sobre os genes tornaria insignificantes as diferenças temporais de absorção entre as duas vias. Nesse cenário, surgiu a hipótese de que o emprego da via inalatória também poderia ser efetivo no tratamento da crise de asma. Nesse sentido, uma meta-análise sobre os efeitos imediatos do CSi na crise de asma concluiu que são efetivos se usados nas primeiras uma a duas horas do atendimento, em múltiplas doses com intervalos inferiores a trinta minutos, e associados a beta 2-agonistas.⁷⁶ É possível que efeitos não-genômicos dos CS expliquem a ligação entre os mecanismos moleculares de ação e os efeitos clínicos dos CS.

Embora os CS sejam efetivos no controle da asma, assim como no tratamento de outras doenças inflamatórias crônicas ou de doenças imunes, uma pequena proporção de asmáticos não responde favoravelmente mesmo a doses elevadas de corticosteróides orais.⁷⁷ A resistência aos efeitos terapêuticos dos corticosteróides é também reconhecida em outras doenças inflamatórias e imunes, como na artrite reumatóide, por exemplo. Além de poder haver diversos mecanismos de resistência aos CS, eles podem também diferir entre os doentes. Algumas citocinas, como as IL-2, IL-4 e IL-13, que têm expressão aumentada em biópsias brônquicas de asmáticos resistentes aos CS, podem induzir redução da afinidade do RG em células inflamatórias, tais como o linfócito T, resultando em resistência local às ações antiinflamatórias dos CS.⁷⁸

Finalizando, agora que os mecanismos moleculares de ação dos CS estão sendo elucidados, é possível que novos fármacos não-esteroidais com as propriedades antiinflamatórias dos CS venham a ser desenvolvidos. Se isso ocorrer, passaremos a dispor de potentes medicamentos com menor risco de efeitos indesejáveis.

Agradecimento: Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical deste texto.

REFERÊNCIAS

1. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma: Factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *J Allergy Clin Immunol* 2006;S456-61.
2. Lukacs NW, Oliveira SH, Hogaboam CM. Chemokines and asthma: redundancy of function or a coordinated effort? *J Clin Invest* 1999;104:995-9.
3. Woodfolk JA. Cytokines as a therapeutic target for allergic diseases: a complex picture. *Curr Pharm Des* 2006;12:2349-63.
4. Lukacs NW. Role of chemokines in the pathogenesis of asthma. *Nature Rev/Immunol* 2001;1:108-16.
5. Warner JA, Marquet C, Rao R, Roche WR, Pohunek P. Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:71-5.
6. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:53-8.
7. Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994; 4:423-30.
8. Blease K, Lukacs N, Hogaboam CM, Lunkel SL. Chemokines and their role in airway hyper-reactivity. *Respir Res* 2000;1:54-61.
9. Holgate ST, Davies DE, Puddicombe S, Richter A, Lackie P, Lordan J, Howarth P. Mechanisms of airway epithelial damage: epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *Eur Respir J* 2003;44:24s-29s.
10. Robinson D, Hamid Q, Bentley A, Ying S, Kay AB, Durham SR. Activation of CD4+ T cells, increased TH2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:313-24.
11. Chang JH, Chan H, Quirce S et al. *In vitro* T-lymphocyte response and house dust-mite-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:922-31.
12. Jennelman MC, Van Snick J, Cormont F, Salman B. Allergen-induced Th1 and Th2 cytokine secretion in relation to specific allergen sensitization and atopic symptoms in children. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1528-35.
13. Smart JM, Kemp AS. Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2002;32:796-802.
14. Ng TW, Holt PG, Prescott SL. Cellular immune responses to ovalbumin and house dust mite in egg-allergic children. *Allergy* 2002;57:207-14.
15. Prescott SL. New concepts of cytokines in asthma: Is the Th2/Th1 paradigma out the window? *J Paediatr Child Health* 2003;39:575-9.
16. Koulis A, Robinson DS. The anti-inflammatory effects of interleukin-10 in allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2000;30:747-50.
17. Umetsu DT, DeKruyff RH. Interleukin-10: The missing link in asthma regulation? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:562-3.
18. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-57.
19. Knisz J, Rothman PB. Suppressor of cytokine signaling in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:739-45.
20. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1992;30:689-760.
21. James AL, Pare PD, Moreno RH, Hogg JC. Quantitative measurement of smooth muscle shortening in isolated pig trachea. *J Appl Physiol* 1987; 63:1360-5.
22. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74:2771-81.
23. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123:411S-6.
24. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
25. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-200.
26. Holgate ST. ADAM33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:23-34.
27. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590-4.
28. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8:432-46.
29. Bisset LR, Schmid-Grendelmeier P. Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:35-42.
30. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, Profita M, Chanez P, Bellia V, Mautino G, D'acardi P, Bousquet J, Bonsignore G. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
31. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:12-24.
32. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, Bignola M. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:85-93.
33. Jeffery 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;140:1745-53.

34. Demoly P, Baasset-Seguín N, Chanez P, Campbell AM, Guathier Rouviere P, Godard P. c-fos Protooncogene expression in bronchialbiopsies of asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:128-33.
35. Mautino G, Capony F, Gousquet J, Vignola M. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:530-3.
36. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Mechanical stimuli to airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:590-4.
37. Foley SC, Mogas AK, Olivenstein R, et al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:863-71.
38. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;451-68.
39. Yudit MR, Cidowski JA. The glucorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gen. *Mol Endocrinol* 2002;16:1719-26.
40. Dompling E, van Schayck GP, van Grunsoen PM et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 1993;118:770-8.
41. Gronemeyer H. Control of transcription activation by steroid hormone receptors. *FASEB J* 1992;6: 2524-9.
42. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocrinol Rev* 1993;14:459-79.
43. Adcock IM. Glucocorticoid-regulated transcription factors. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:211-9.
44. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557-72.
45. Calkhoven, Ab G. Multiple steps in the regulation of transcription-factor level and activity. *Biochem J* 1996;317:329-42.
46. Ponta H, Cato ACB, Herrlich P. Interference of specific transcription factors. *Biochim Biophys Acta* 1992;1129:255-61.
47. Barnes PJ, Ascock IM. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:436-41.
48. Yang Yen HF, Chambard JC, Sun YL et al. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990; 62: 1189-204.
49. Scheinman RJ, Gualberto A, Jewell CM et al. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors. *J Biol Chem* 1995;15:943-53.
50. Kadonaga JT. Eukaryotic transcription: an interlaced network of transcription factors and chromatin-modifying machines. *Cell* 1998;92:307-13.
51. Struhl K, Moqtaderi Z. The TAFs in the HAT. *Cell* 1998;94:1-4.
52. Wolffe AP. Transcriptional control. Sinful repression. *Nature* 1997;387:16-7.
53. Hamid Q. Effects of steroids in inflammation and cytokine gene expression in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):636-8.
54. Robbins RA, Barnes PJ, Springall DR et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:209-18.
55. Mitchell JÁ, Beivisi MG, Akarasereemom P et al. Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1008-14.
56. Vittori E, Marini M, Fasoli A, de Franchis R, Mattoli S. Increased expression of endothelin in bronchial epithelial cells of asthmatic patients and effect of corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1320-5.
57. Abbinante-Nissen JM, Simpson LG, Leikauf GD. Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells. *Am J Physiol* 1995;12:L601-6.
58. Adcock IM, Peters M, Gelder C, Shirasaki H, Brown CR, Barnes PJ. Increased tachykinin receptor gene expression in asthmatic lung and its modulation by steroids. *J Mol Endocrinol* 1993;11:1-7.
59. Owens GP, Hahn WE, Cohen JJ. Identification of mRNAs associated with programmed cell death in immature thymocytes. *Mol Cell Biol* 1991;11:4177-88.
60. Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI, Martiniuk F, Weissmann G. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9991-5.
61. Carnuccio R, Di Rosa M, Guerasio B, Iuvone T, Satebin L. Vasocortin: a novel glucocorticoid-induced anti-inflammatory protein. *Br J Pharmacol* 1987;90:443-5.
62. Schleimer RP. Effects of glucocorticoids on inflammatory cells relevant to their therapeutic application in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:S59-69.
63. Kwon OJ, Jose PJ, Robbins RA, Schall TJ, Williams TJ, Barnes PJ. Glucocorticoid inhibition of RANTES expression in human lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12:488-96.

Campos HS

64. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(suppl):S1-S53.
65. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
66. Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:23S-35S.
67. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
68. Overbeek SE, Kerstjens HA, Bogaard JM et al. Is delayed introduction of inhaled corticosteroids harmful in patients with obstructive airways disease (asthma and COPD)? The Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Groups. *Chest* 1996;110:35-41.
69. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: A placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1864-71.
70. Selroos O, Pietnalho A, Lofroos AB et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
71. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: A dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:29-33.
72. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Duiverman EJ et al. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993;91:1121-6.
73. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
74. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
75. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial *Br Med J* 2003;326:1115.
76. Rodrigo GF. Rapid Effects of Inhaled Corticosteroids in Acute Asthma. An Evidence-Based Evaluation *Chest*. 2006;130:1301-11.
77. Barnes PJ. Steroid-resistant asthma. *Eur Resp Rev* 2000;10:74-8.
78. Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, Doherty DE, Nimmagada SR, Leung DY. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. *J Immunol* 1996;157:2654-9.