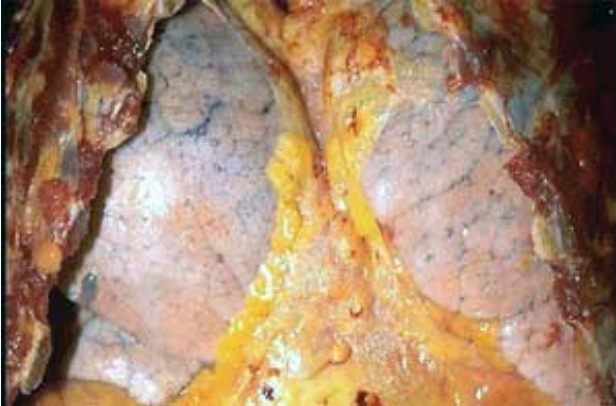




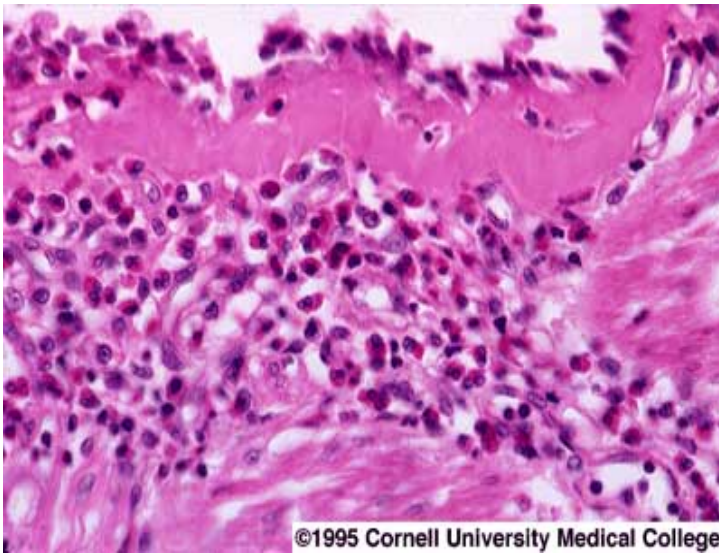
Asma Brônquica

Características Patológicas



Nos pacientes mortos em decorrência de estado de mal asmático ou de asma fatal, a característica macroscópica mais importante é a hiperinsuflação pulmonar com palescência, sem que ocorram áreas de enfisema centrolobular ou outras formas destrutivas de enfisema. Os pulmões permanecem distendidos mesmo após a abertura e/ou retirada do tórax (**Figura 1**). Áreas focais de atelectasias são encontradas, decorrentes da obstrução causada pela oclusão de brônquios e bronquíolos por muco espesso gelatinoso, de coloração amarelada. Os brônquios de todos os calibres, quando seccionados, apresentam paredes espessadas.

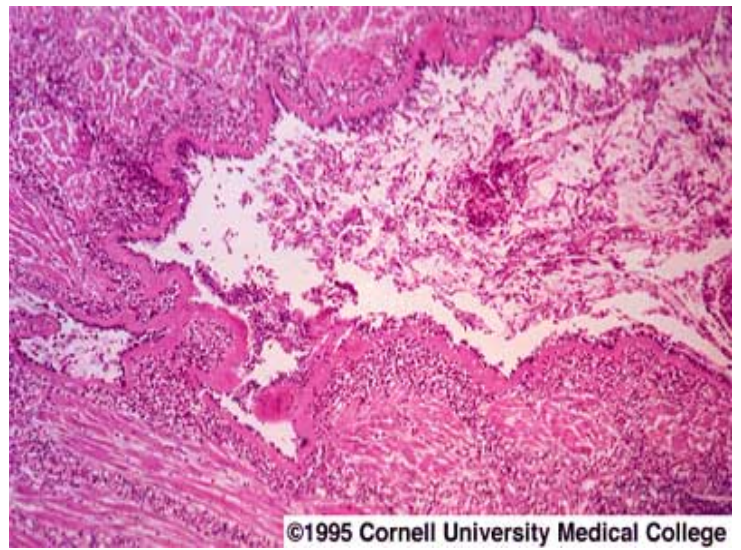
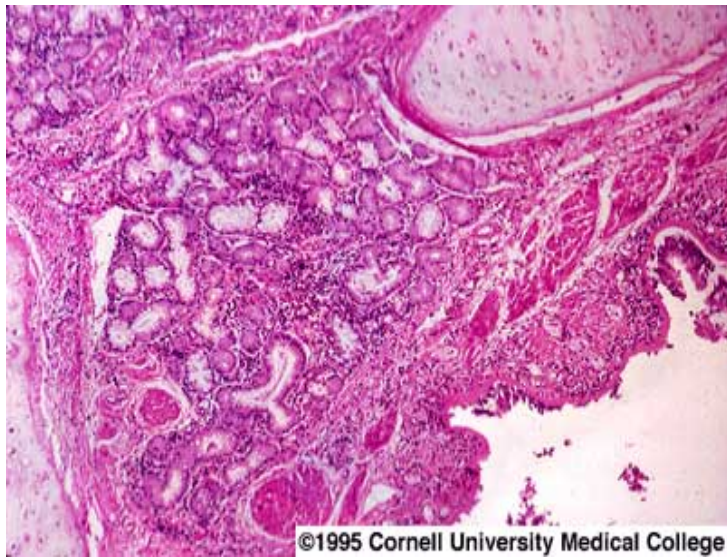
A característica principal da patogênese asma brônquica é a limitação ao fluxo aéreo, que ocorre em decorrência de alterações inflamatórias cujas principais características são:



1. Vasodilatação e congestão da microvascularização brônquica, com aumento na exsudação de plasma para o interstício e luz das vias aéreas e conseqüente edema. Mesmo pequenas quantidades de líquido intraluminal podem determinar aumento importante na resistência das vias aéreas. Ocorre ainda infiltração de células inflamatórias nos brônquios, principalmente por eosinófilos, linfócitos, mastócitos e macrófagos com descamação do epitélio brônquico e espessamento da membrana basal reticular (**Figura 2**).

2. Hipersecreção mucosa, hipertrofia das glândulas mucosas (**Figura 3**), aumento das células caliciformes, com aumento de secreção intraluminal, e obstrução das vias aéreas por "rolhas" de muco.

3. Contração e encurtamento da musculatura lisa espiral, que envolve a via aérea, com aumento da massa muscular, hipertrofia e hiperplasia muscular (**Figura 4**).

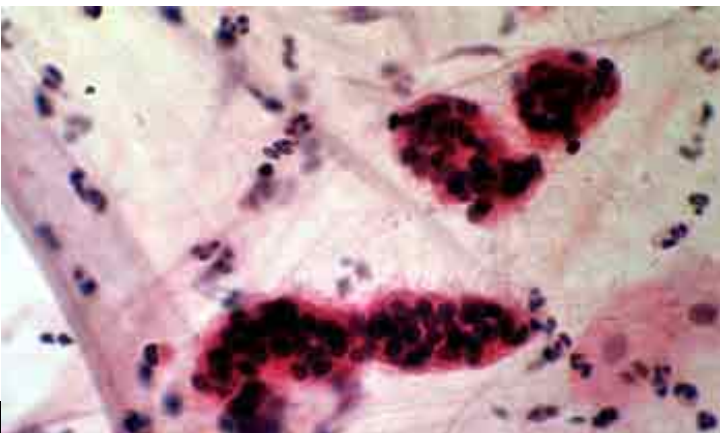


Componentes do remodelamento brônquico.

A presença de "rolhas" de muco (**Figura 5**) indica deficiência crônica no sistema secretor de muco ou no *clearance* mucociliar, ou em ambos. O "tampão mucoso" na realidade não apresenta o muco como seu único componente, encontrando-se em sua constituição proteínas plasmáticas (albumina...), ADN, células (eosinófilos, linfócitos, macrófagos...), actina e proteoglicanos. As mucinas (MUC) constituem-se, entretanto, no principal elemento formador do componente gel, sendo formadas por glicoproteínas, cuja fonte nas vias aéreas, são as células caliciformes na superfície do epitélio e as células mucosas das glândulas submucosas. Em pacientes que morrem em estado de mal asmático, a mucina das "rolhas" de muco é intrinsecamente anormal em seu perfil biofísico, apresentando-se com alta viscosidade, sendo comum identificar-se nas "rolhas" de muco de pacientes com asma fatal, as proteínas da superfamília das mucinas, MUC5AC e MUC5B (1,2). Os eosinófilos humanos ativados induzem a expressão da mucina MUC5AC nas células do epitélio das vias aéreas. Esta proteína apresenta um papel importante e bem caracterizado na excessiva produção de muco na asma, porém a participação das proteínas MUC5B e MUC2 não é tão clara e ainda não está completamente definida.



Na asma, as glândulas mucosas são encontradas em toda a árvore brônquica, presentes inclusive nos bronquíolos periféricos, onde normalmente estão ausentes. As glândulas mucosas nos brônquios segmentares de pacientes com asma estão consideravelmente aumentadas, com volume duas vezes maior do que em normais. O aumento das células caliciformes pode ser obscurecido pela descamação epitelial.

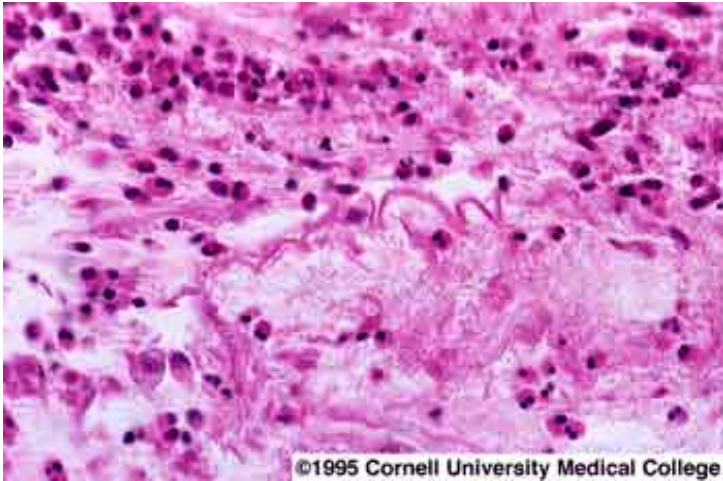


O agrupamento de células epiteliais ciliadas em cachos com mais de 100 células configura os chamados *corpos de Creola* (**Figura 6**) (3,4) .

As espirais de Curschmann e os cristais de Charcot-Leyden são outras características, não patognomônicas, da asma. As espirais de Curschmann são criadas nas pequenas vias aéreas, e são formadas por muco condensado envolto por numerosas e tênues fibrilas (**Figura 7**). Os cristais de Charcot-Leyden (**Figura 8**) são constituídos por um precipitado cristalino,



decorrente da degeneração de eosinófilos, e são encontrados no escarro.



A maioria dos pacientes com asma apresenta um comprometimento mais acentuado nas pequenas vias aéreas, entre 2 e 6 mm de diâmetro. Os brônquios apresentam com freqüência hiperplasia de células caliciformes, metaplasia e hipertrofia de glândulas mucosas, ectasia de ductos glandulares e desnudamento das células ciliadas resultando em perda da função ciliar, favorecendo a presença de muco intraluminal.

A descamação das células epiteliais ciliadas ocorre devido a ação das proteínas liberadas pelos grânulos dos eosinófilos; pelo TNF dos macrófagos, pelas proteases, pelos radicais livres de oxigênio, ou em decorrência de edema da submucosa. Dados das últimas três décadas apresentam evidências de que o pulmão distal, que inclui as pequenas vias aéreas menores de 2 mm de diâmetro e o parênquima pulmonar, contribui também para a patogênese da asma (5). As pequenas vias aéreas de pacientes com asma apresentam uma contagem celular maior do que as vias aéreas de tamanhos médio e grande, sendo que os achados na biópsia transbrônquica são semelhantes aos obtidos quando de amostras obtidas por cirurgia. Nas pequenas vias aéreas ocorre preponderância de células inflamatórias na "zona externa" da parede brônquica, entre o músculo liso e a região da fixação alveolar, enquanto que a maior quantidade de eosinófilos nas grandes vias aéreas encontra-se na "zona interna" da parede brônquica, entre o músculo liso e a membrana basal epitelial.

De acordo com a definição de asma, os sintomas estão associados a uma variável limitação ao fluxo aéreo, que pode ser revertida espontaneamente ou sob efeito do tratamento. Todavia, é por demais conhecido que a asma determina uma inflamação crônica das vias aéreas, com alterações estruturais na parede das vias aéreas (remodelamento) (**Tabela 1**) que podem ser irreversíveis mesmo com o tratamento, resultando em obstrução fixa irreversível.

Tabela 1 — Características patológicas da inflamação na asma

Inflamação na Asma - Características	
Inflamação Aguda	Inflamação Crônica-Remodelamento
Broncoconstrição	Fibrose Subepitelial

Aumento da Permeabilidade Vascular	Hiperplasia e Hipertrofia do Músculo Liso
Edema	Hiperplasia de Glândulas Caliciformes
Vasodilatação	Angiogênese
Hipersecreção de Muco	.

Remodelamento Brônquico

As doenças inflamatórias agudas habitualmente se resolvem através de um processo de reparação, restaurando-se a estrutura normal e em consequência, a sua função.

A lesão do epitélio brônquico na asma com perda da barreira de proteção expõe as estruturas mais profundas das vias aéreas aos fatores exógenos como alérgenos, vírus e poluentes atmosféricos e aos componentes endógenos como as enzimas proteolíticas (p. ex. triptase, quimase, e MMP-9 de mastócitos e eosinófilos). Em certos pacientes com asma, a resposta epitelial à injúria é falha, conduzindo a um longo e anormal processo de reparação, que resulta em alterações estruturais, coletivamente chamadas de remodelamento brônquico. O conjunto do epitélio e o tecido conjuntivo subepitelial, conhecido como EMTU (*epithelial mesenchymal trophic unit*) responde à injúria através de uma superprodução de fatores de crescimento pró-fibróticos, como por exemplo o TGF- β (*transforming growth factor β*), que estimulam os fibroblastos a se diferenciarem em miofibroblastos. O gene ADAM33 apresenta potencial papel no remodelamento brônquico da asma severa, pois está fortemente expresso nos fibroblastos das vias aéreas e nas células do músculo liso, implicando em mudanças estruturais no epitélio, (mio)fibroblastos e matriz extracelular, incluindo membrana basal e músculo liso.

Uma corrente atual, acredita que o remodelamento brônquico possa ocorrer independente da inflamação, correspondendo a um evento primário na história natural da doença, podendo entretanto, contribuir para o desenvolvimento e persistência do processo de inflamação das vias aéreas. Esta teoria pode ter importantes implicações no tratamento da doença, pois os agentes antiinflamatórios utilizados no tratamento atual, não teriam ação na prevenção ou na atenuação do processo de remodelamento.

A literatura sobre obstrução fixa e asma ainda é escassa. O processo de injúria e reparação apresenta-se constantemente ativado, durante a inflamação crônica vista na asma. A incidência é maior em pacientes com asma não-alérgica severa, onde as alterações estruturais da parede brônquica são mais intensas. O remodelamento brônquico caracteriza-se por um processo de fibrogênese, com espessamento da membrana basal, edema, proliferação e congestão vascular da submucosa e lâmina própria com aumento da permeabilidade capilar. O remodelamento parece ser devido a uma persistência dos mecanismos crônicos de reparação, que determina várias alterações estruturais, com a combinação de um aumento na ativação de fatores pró-fibrose de crescimento e um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de matriz extracelular (MEC). A MEC corresponde aos complexos macromoleculares relativamente estáveis, formados por moléculas de diferentes naturezas que são produzidas, exportadas e complexadas pelas células, modulando a estrutura, fisiologia e biomecânica dos tecidos. As proteínas colagênicas são os constituintes mais abundantes da MEC.

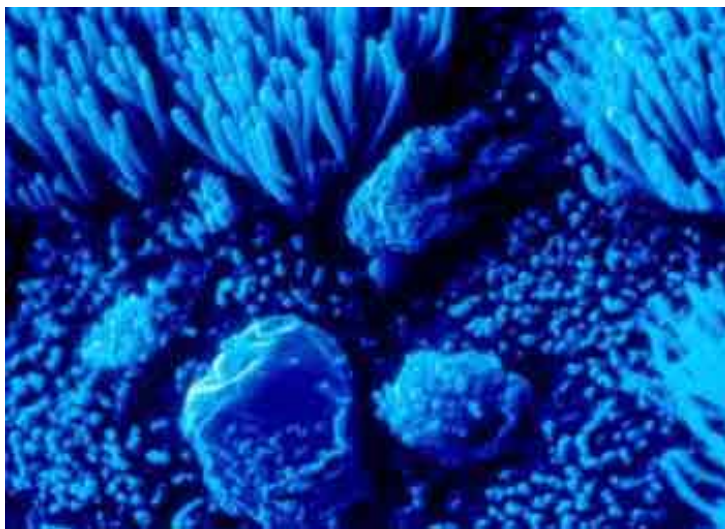
Pacientes com asma apresentam brônquios com angiogênese exacerbada, mais vasos e maior percentual de área vascular do que em não-asmáticos. Os com asma severa apresentam um número significativamente maior de vasos do que portadores de asma leve ou moderada. Os capilares e vênulas apresentam edema de suas paredes e espessamento da membrana basal subendotelial. Nas arteríolas evidenciam-se miócitos hipotróficos ou atroficos, além de fibroialinose de parede (6). A rede é muito rica na lâmina própria porém restrita entre as fibras musculares lisas onde ocorre menor infiltração inflamatória.

Um achado típico de pacientes com asma é o recrutamento, ativação e lise de eosinófilos intravasculares com Cfegs (*cluster of free extracellular eosinophil granules*) na luz das vênulas e capilares. Os Cfegs parecem ser o resultado da citólise do eosinófilo induzida pelo alérgeno, determinando a liberação de proteínas pró-inflamatórias tóxicas como a ECP. Os

eosinófilos infiltram as paredes edemaciadas dos microvasos e tecidos perivasculares. O intenso recrutamento de eosinófilos está associado a mudanças estruturais vasculares mais intensas. Protrusões musculares dentro da luz de arteríolas são visualizadas, com miócitos hipotróficos ou atroficos e fibrose. Estas formações musculares intra-arteriolas presumivelmente regulam o fluxo sanguíneo na rede capilar e/ou sinusóides. Esta função pode sofrer alterações quando do processo de remodelamento da asma (6).

Na asma severa a neovascularização da mucosa tem atuação importante no remodelamento brônquico, estando associada à intensa expressão tanto de selectinas endoteliais e moléculas de adesão pertencentes à superclasse das imunoglobulinas. De particular importância é a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*) que está sob regulação do TNF- α (*fator de necrose tumoral - α*), IL-4 e IL-13. Através de sua interação com a β_2 -integrina VLA-4 (*very late (activation) antigen-4*), o VCAM-1 torna-se o grande responsável pelo recrutamento seletivo para as vias aéreas de eosinófilos, basófilos e linfócitos T. Na asma crônica o número de microvasos na submucosa está aumentado como consequência da maior secreção de fatores de crescimento vascular, incluindo o NO (óxido nítrico), o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e a ET-1 (*endothelin-1*) (7) que é expressa pelo epitélio brônquico em pacientes com asma, o que não ocorre em indivíduos não-asmáticos.

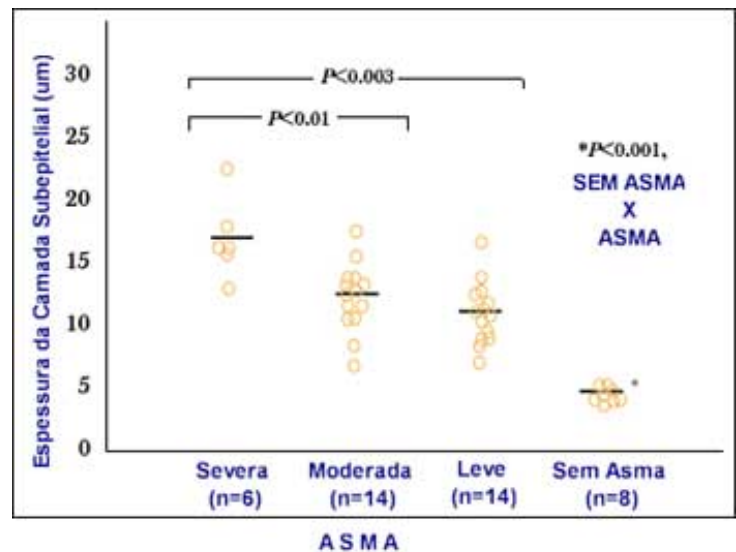
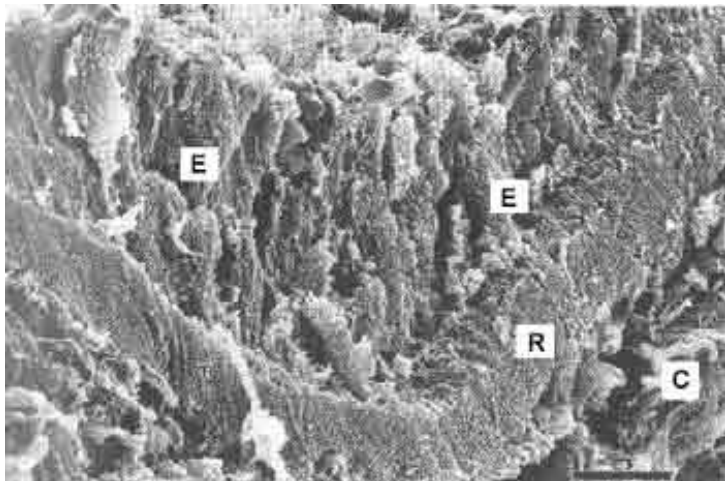
Ocorre infiltrado inflamatório no epitélio, lâmina própria e submucosa, por eosinófilos, linfócitos, células plasmáticas, fibroblastos (células-chave no processo de reparo tecidual), predominando os eosinófilos que respondem por 5 a 50% do infiltrado celular. Os eosinófilos são capazes de produzir TGF- α , TGF- β 1 e VEGF, bem como uma gama de citocinas, incluindo a IL-13. O TGF- β 1 derivado do eosinófilo está associado à transformação de fibroblastos em miofibroblastos e a expressão por estas células de tenascina, lumican e procolágeno III na membrana basal reticular da mucosa brônquica. Mastócitos em número considerável são encontrados na submucosa, no epitélio e mesmo na luz brônquica, onde interagem com alérgenos inalados antes mesmo de penetrarem no epitélio. Além disso, a asma está associada a uma baixa taxa de apoptose, a qual está em parte relacionada ao aumento da expressão do GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulation factor*) que parece ter um importante papel regulador na apoptose celular (8).



O dano estrutural do epitélio brônquico é uma das características mais descritas em estudos *post-mortem* de pacientes com asma severa. As células do epitélio colunar soltam-se de suas bases (desnudamento epitelial) (**Figura 9**) provavelmente como resultado de uma apoptose prematura, com a perda da adesão intercelular. A extensão do dano epitelial relaciona-se com a gravidade da asma e com o nível de hiper-responsividade brônquica.

Sob microscopia eletrônica, a membrana basal consiste de três camadas: a lamina lúcida adjacente à membrana plasmática basal das células que repousam na lâmina - tipicamente células epiteliais - outra camada eletrodensa, a lamina densa e a lamina reticularis, contendo fibrilas de colágeno, que liga a lâmina basal ao tecido conjuntivo subjacente. Na asma ocorre o espessamento da lâmina reticularis da membrana basal que compõe-se de uma densa camada de colágeno fibrilar, cuja espessura varia de 10-15 μ m, o dobro do normal, decorrente de uma deposição anormal de componentes da matriz intersticial extracelular, tais como fibras colágenas tipos I, III e V, fibronectina (10), tenascina-C (11) e laminina β 2 (12), sem os componentes da lâmina basal (colágeno tipo IV, laminina) (**Figura 10**).

O espessamento subepitelial, avaliado através de fragmentos de biópsias brônquicas obtidas por broncofibroscopia, apresenta estreita correlação com a gravidade da doença (**Figura 11**).



Deve ser salientado que o espessamento da membrana basal não funciona como uma barreira para a transmigração de células inflamatórias, as quais pela liberação de enzimas proteolíticas, como a MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*), podem transpô-la facilmente. Uma explanação alternativa seria a de que as células inflamatórias poderiam passar através de canais preexistentes na camada reticular, o que foi relatado recentemente por microscopia eletrônica (9).

O aumento da expressão de genes mucina, gerados pelas EGFs (*epidermal growth factors*) decorrente do dano epitelial e pelas interleucinas IL-4 e IL-13 originadas da resposta inflamatória mediada via TH2, explica o aumento do número de células caliciformes no epitélio da asma crônica severa. Esta hiperplasia caliciforme possivelmente representa uma resposta compensatória ao dano epitelial.

Outra anormalidade estrutural caracteriza-se pelo aumento do número de miofibroblastos cuja magnitude correlaciona-se com a espessura subepitelial (*lamina reticularis*) (10,13). Como os miofibroblastos representam uma fonte bem conhecida de colágeno intersticial, é plausível atribuir-lhes responsabilidade como fonte de fibrose subepitelial. Quando ativados produzem vários fatores de crescimento e citocinas que promovem a fibrose, a proliferação de músculo liso nas vias aéreas, o aumento da permeabilidade da microcirculação e o aumento da rede neural.

A evolução para fibrose subepitelial pode ser um dos fatores que contribui para a obstrução irreversível das pequenas vias aéreas e persistência da hiper-responsividade mesmo após tratamento com corticóide. O grau de deposição subepitelial de colágeno em decorrência da proliferação de miofibroblastos e conseqüente secreção de colágeno, está relacionado à expressão das citocinas TGF- β_1 e β_2 , b FGF (*fibroblast growth factor*), IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*), PDGF-BB (*platelet-derived growth factor*), ET-1 (*endothelin-1*) e IL-4 (13). Os miofibroblastos são também fonte de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o *stem cell factor* (SCF) necessário para o crescimento maturação e sobrevivência do mastócito e o GM-CSF, um potente inibidor da apoptose dos eosinófilos. Os miofibroblastos são altamente eficientes na manutenção da sobrevivência dos mastócitos e eosinófilos, ambos pela secreção de produtos solúveis e através do contato célula-célula (14). O preciso papel do TGF- β nas vias aéreas de asmáticos ainda está por ser melhor determinado, não havendo dúvidas entretanto, no seu envolvimento no desenvolvimento da fibrose subepitelial, onde uma relação direta entre TGF- β_1 mRNA (15) e a espessura da fibrose subepitelial tem sido relatada.

O TGF- β descoberto há mais de 20 anos, foi assim chamado pela capacidade de induzir o crescimento de células renais normais em *soft agar*. Posteriormente, ficou demonstrado que o TGF- β era um potente inibidor do crescimento. É uma citocina multifuncional, que modula a proliferação, diferenciação, apoptose e migração de vários tipos de células, assim como promove a produção de proteínas da matriz extracelular a partir de células mesenquimais. Ele é produzido em três isoformas TGF- β , sintetizado inicialmente como forma inativa latente; como activinas e mais de 20 proteínas

morfogenéticas. Todos os membros desta família são caracterizados por um grupo carboxi terminal, com sete resíduos cisteína.

É gerado por muitas células, principalmente pelas células epiteliais, fibroblastos, eosinófilos e macrófagos das vias aéreas. Este fator de crescimento é um potente agente pró-fibrose, que estimula os fibroblastos a promover a síntese e secreção de várias proteínas da matriz extracelular (MEC) incluindo colágeno I, colágeno III, fibronectina, vitronectina, tenascina e proteoglicanos (16-19). Reduz a síntese de enzimas que degradam a MEC como as metaloproteinases da matriz e aumenta a síntese de inibidores destas enzimas como a TIMP-1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase-1*). O TGF- β é capaz de transformar fibroblastos em miofibroblastos, sendo que os miofibroblastos apresentam maior atividade na síntese de colágeno, do que os próprios fibroblastos (20).

Pesquisas recentes revelaram uma família previamente desconhecida de segundos mensageiros/fatores de transcrição, chamada Smads, que são ativados pelo TGF- β e que são indispensáveis para a maioria de suas atividades pró-fibróticas. Os smads estão também relacionados a outros sinais intracelulares dos sistemas de transdução. O produto final da ação do TGF- β é a acumulação de tecido conjuntivo, síntese e progressão da fibrose. Na **Tabela 2** são apresentadas as principais atividades pró-fibróticas do TGF- β .

Tabela 2

Atividades Pró-fibróticas do TGF – β
Estimulação da síntese de colágeno
Estimulação de inibidores de enzimas proteolíticas (TIMP, PAI-1)
Estimulação da síntese de proteoglicanos
Estimulação da síntese de CTGF
Auto-indução
Estimulação da transdiferenciação dos miofibroblastos
Estimulação da contração da matriz do colágeno
Repressão da síntese do IFN- γ
Repressão da síntese de enzimas proteolíticas
Inibição da apoptose dos miofibroblastos

O fator de crescimento epidérmico (EGF - *epidermal growth factor*) e o seu receptor EGFR também atuam no remodelamento e reparação das vias aéreas. O EGF é expresso em altos níveis pelas células epiteliais, células endoteliais, macrófagos e plaquetas; participam no processo de reparação, na reepitelização das lesões e no aumento na síntese de proteínas como a fibronectina, importante glicoproteína no mecanismo de reparação das lesões epiteliais. O EGF pode atuar como um fator angiogênico pelo estímulo de síntese de DNA de células endoteliais, assim como sua migração e proliferação. A expressão tanto da EGF como do EGFR encontra-se aumentada nas vias aéreas de pacientes com asma (21,22), sendo que o EGFR apresenta expressão elevada tanto em áreas de epitélio íntegro como danificado.

O aumento da expressão epitelial do EGFR na asma nem sempre é proporcional à necessária proliferação de células epiteliais para substituir aquelas do epitélio colunar danificado. A insuficiência na proliferação celular com conseqüências na reparação, pode estar relacionada a exacerbada expressão na asma, pelas células epiteliais, de um regulador negativo de sua proliferação, denominado p21waf. O p21waf é um inibidor da CDK (*kinase cyclin-dependent*) que regula a progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S e de G2 em mitose.

O p21waf é um regulador negativo das ciclinas de G1 e pode ser induzida no epitélio por estresse, injúria, e pelo TGF- β . Desde que o p21waf tem exacerbada expressão no epitélio brônquico de pacientes com asma grave, acredita-se ser um dos

responsáveis pela falta de resposta proliferativa epitelial.

Os TGFs (quando atuam isoladamente) restringem a proliferação das células epiteliais e endoteliais. A descoberta das ações inibitórias dos TGFs permitiu estabelecer a noção de uma regulação da proliferação celular resultante de um equilíbrio entre os fatores mitogênicos e fatores inibidores. Como o epitélio danificado pode secretar o TGF- β e este fator de crescimento pode inibir o processo de reparação epitelial, o equilíbrio entre o EGF e o TGF- β potencialmente determina a reparação epitelial e a disponibilidade de fatores de crescimento para modificar a MEC.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) e o FGF (*fibroblast growth factor*) são dois fatores relevantes na angiogênese brônquica, encontrados em concentrações elevadas no lavado broncoalveolar destes pacientes (23), e estão intimamente relacionados ao processo fibroproliferativo do remodelamento brônquico. A expressão do VEGF e de seus receptores esta aumentada na asma; e o grau de vascularização das vias aéreas correlaciona-se com esta expressão (24).

Em síntese, o TGF- β que atua em oposição ao EGF, poderia ser imputado como o responsável pela supressão de sinais proliferativos. Este desequilíbrio entre as vias de transdução dos sinais EGF e TGF- β parece ser uma explicação razoável para a aparente falência no reparo epitelial na asma, conduzindo a ativação de miofibroblastos, excessiva deposição da matriz e produção de mediadores que propagam e amplificam o processo de remodelamento da parede brônquica.

"Bainha Fina de Fibroblastos" – Unidade Trófica Epitelial-Mesenquimal

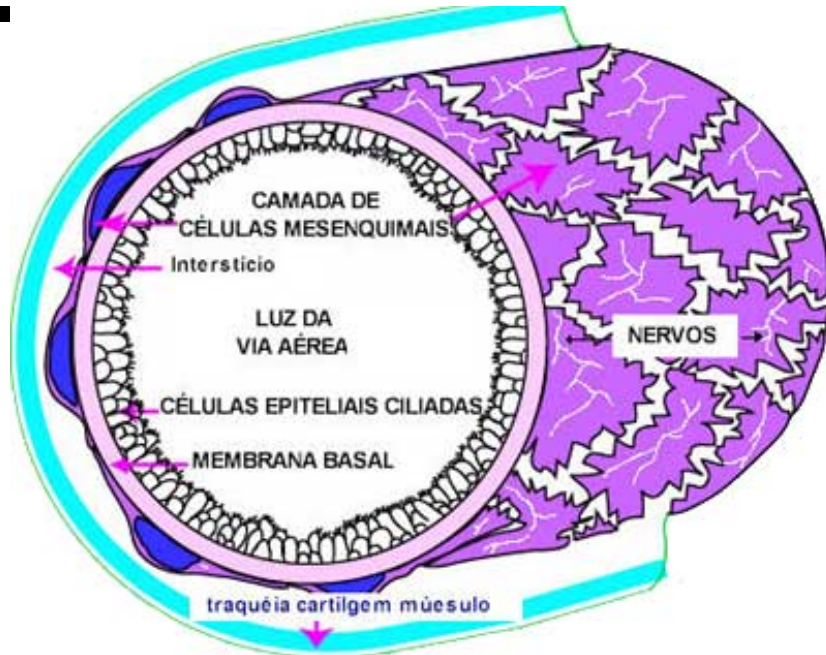
Embora a inflamação por si só possa ser a responsável por parte da resposta de remodelamento, parece que o epitélio brônquico é especialmente importante na orquestração do reparo e das respostas proliferativas que interagem com o componente inflamatório. Como resultado de uma resposta inadequada à injúria, o epitélio se torna a principal fonte de fatores de crescimento, cujas ações sobre as células estruturais poderiam explicar as respostas de fibrose.

Interações entre o epitélio, o mesênquima, o tecido neural e a matriz extracelular, são necessárias para iniciar numerosas funções celulares do pulmão. As mais comuns destas funções incluem a diferenciação durante o crescimento pulmonar, o processo de dano e reparação dos tecidos e a regulação da resposta inflamatória. Cada um destes processos requer uma resposta localizada a um estímulo específico.

Os fibroblastos, especialmente aqueles em íntima proximidade com o epitélio brônquico, são também reguladores de resposta local. Segundo Smith *et al.* (25), os fibroblastos podem atuar como células sentinelas na regulação destas respostas, em especial na resposta inflamatória. Na asma, o fibroblasto tem importância como célula residente mesenquimal, abaixo do epitélio, recebendo e transmitindo informações ao epitélio e, em especial, as células inflamatórias, sendo o responsável pela fibrose subepitelial associada à asma.

Estas observações contribuíram para a reativação do conceito da EMTU (*epithelial-mesenchymal trophic unit*) na asma (26). A rede de fibroblastos e miofibroblastos sob a lâmina reticularis forma a denominada "bainha fina de fibroblastos" (AFS - *attenuated fibroblast sheath*) (27) que dá origem a uma unidade integrada que é capaz de responder a estímulos exógenos e endógenos. A presença da AFS em torno da membrana basal da traquéia foi relatada em 1990 por Brewster *et al.* (28), ocorrendo em todas as espécies estudadas, incluindo os seres humanos. O EMTU é assim denominado devido ao seu importante papel na regulação do desenvolvimento pulmonar fetal, onde a liberação de mediadores solúveis pelas células epiteliais e pelos miofibroblastos é fundamental durante as diferentes fases da embriogênese e dicotomização das vias aéreas (29).

Os fibroblastos atenuados são células mesenquimais



grandes e planas (100 μm de diâmetro) e que estão em íntimo contato com a lâmina densa da membrana basal em vários pontos (aproximadamente 7.000 por mm^3). Em estudos recentes, um modelo tridimensional de fibroblastos atenuados foi construído em torno das vias aéreas, estendendo-se da traquéia até os bronquíolos terminais, expandindo-se pelas paredes alveolares. Esta longa bainha mesenquimal envolve pelo menos 70% das vias aéreas e é definida agora como uma unidade anatômica original. O AFS consiste em fibroblastos e em miofibroblastos em uma grande superfície estrelar junto à membrana basal (**Figura 12**). Outros fibroblastos estão presentes no interstício pulmonar, entretanto, de morfologia diferente. A principal diferença morfológica entre os fibroblastos da camada fina de fibroblastos e os outros fibroblastos é a forma: são achatados na AFS e fusiformes, como por exemplo, os da lâmina própria.

Uma importante constatação é a transformação do fibroblasto peribronquiolar em miofibroblastos, assim como a sua proliferação em pulmões de pacientes com asma, o que não ocorre em controles não-asmáticos. Os miofibroblastos subepiteliais são mais responsivos aos alérgenos (30). Os miofibroblastos diferem primariamente dos fibroblastos por conterem microfilamentos de actina muscular lisa α , dispostos em feixes de fibras com núcleos endentados. Acredita-se que a maioria dos miofibroblastos derivem dos fibroblastos, entretanto, alguns podem resultar de células musculares lisas (31).

A reativação desta unidade trófica epitelial-mesenquimal na asma, tem sido proposta na mediação do remodelamento na doença. A sinalização entre o epitélio e os miofibroblastos envolve a liberação de fatores de crescimento com efeitos na função e na proliferação de miofibroblastos. Como já descrito, as células epiteliais são a fonte de vários e importantes fatores de crescimento, como o fator-2 de crescimento de fibroblastos (FGF-2), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), TGF- β_2 e fator de crescimento da insulina (IGF). Estudos *in vitro* evidenciaram que em resposta ao TNF- α , as células da AFS sintetizam e secretam o GM-CSF, a IL-8, o fator de célula tronco (SCF - *stem cell factor*) .

Estudos *in vitro*, através de cultura de fibroblastos, evidenciaram o aumento da sobrevivência de eosinófilos, pela inibição de sua apoptose (32). Após lesão de células epiteliais *in vitro*, detectou-se que as células epiteliais secretavam fatores de crescimento, que por sua vez controlavam a proliferação de miofibroblastos (27).

Pesquisas em modelos *in vitro* de co-cultura, quando aplicado à culturas de miofibroblastos brônquicos, demonstraram que o bloqueio da reparação epitelial brônquica mediada via EGFR determina uma liberação aumentada de fatores de crescimento pró-fibróticos (33), os quais aumentam a expressão de gene de colágeno. Por outro lado, a produção de fatores de crescimento pelos fibroblastos poderia promover a proliferação de fibroblastos, células de músculo liso, e vasos sanguíneos. A produção de outros fatores pelos fibroblastos tem o potencial de ampliar o processo inflamatório — por exemplo, pela ação da IL-6 nas células T, pelo GM-CSF em eosinófilos, pelo SCF (*stem cell factor*) em mastócitos, e pela eotaxina em mastócitos e eosinófilos. Se um desequilíbrio na sinalização EGF e TGF- β é o responsável pela iniciativa do remodelamento brônquico na asma, ou se outras vias estão envolvidas, constitui-se em uma área para investigações futuras.

Existem poucos estudos sobre a inervação das vias aéreas sob processo de remodelamento. Embora na asma leve o número de nervos sensoriais nas vias aéreas não se modifique, na asma crônica severa ocorre um aumento da inervação, resultante dos fatores de crescimento dos nervos, secretados pelo epitélio e células inflamatórias (34). As fibras-C contendo

neuropeptídeos tais como a substância P, neurocinina A e CGRP (*calcitonin-gene-related peptide*) contribuem para alterar a homeostase local vascular e muscular lisa na asma. A perda de nervos contendo VIP (*vasoactive intestinal peptide*) tem sido relatada, ocorrendo, entretanto, aumento de fibras contendo substância P (SP) (35,36). O VIP é um potente broncodilatador enquanto que a SP é broncoconstritora. Estes achados não se repetem, entretanto, em asmáticos leves (37). Ollerenshaw *et al.* demonstraram que o VIP está ausente do pulmão de pacientes com asma, porém é detectado em 92% de indivíduos sem asma (36).

A musculatura lisa que envolve as grandes vias aéreas, incluindo a traquéia, e na periferia os bronquíolos respiratórios e ductos alveolares, encontra-se hiperplasiada e hipertrofiada (38). Seu volume alcança até três vezes o valor de controles não-asmáticos. O aumento da massa muscular pode refletir (39): a) uma proliferação muscular induzida por mediadores inflamatórios (fatores de crescimento); b) hipertrofia por repetidos ataques de broncoespasmo; c) controle inibitório muscular reduzido resultando em atividade miogênica aumentada (40).

Uma nova explicação propõe um mecanismo para o aumento da massa de músculo liso através da dediferenciação de feixes musculares existentes. Células que têm características ultraestruturais tanto do fenótipo contrátil como do fenótipo secretório, têm sido encontradas em grande número na fase tardia da provocação alérgica. Acredita-se que repetidas exposições aos alérgenos possa contribuir para o aumento da massa muscular brônquica pelo processo de diferenciação do músculo existente e sua migração para uma localização subepitelial, onde um novo músculo é formado (30). O mecanismo seria semelhante aquele que ocorre no processo da aterosclerose, onde ocorre uma dediferenciação do músculo liso vascular e migração para formar uma neo-íntima.

Informações Médicas Home

[Anterior << Adesão de Moléculas](#)

[Próximo >> Fisiopatologia](#)

Bibliografia:

- 01.Thornton DJ, Carlstedt I, Howard M et al. Respiratory mucins: identification of core proteins and glycoforms. *Biochem J* 1996; 316:967.
- 02.Sheehan JK, Howard M, Richardson PS et al. Physical characterization of a low-charge glycoform of the MUC5B mucin comprising the gel-phase of an asthmatic respiratory mucous plug. *Biochem J* 1999; 338:507.
- 03.Naylor B. The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma. *Thorax* 1992 ; 17:69.
- 04.Sanerkin NG, Evans MD. The sputum in bronchial asthma: pathognomonic patterns. *J Pathol Bacteriol* 1965;89:535.
- 05.Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999;14:1403.
06. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56:902.
- 07.Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST , Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid dependent asthma. *Eur Respir J* 2000;15:1014.
- 08.Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kailey JM, Leung DY. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor contributes to enhanced monocyte survival in chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995;95:211.
09. Howat WJ, Holmes JA, Holgate ST, Lackie PM. Basement membrane pores in human bronchial epithelium: a conduit for infiltrating cells? *Am J Pathol* 2001; 158:673.
- 10.Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1(8637):520-4.
- 11.Latinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled

steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:951.

12. Altraja A, Latinen A, Virtanen I et al. Expression of laminins in airways in various types of asthmatic patients: a morphometric study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:482.

13. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507.

14. Zhang S, Mohammed Q, Burbidge A, Morland CM, Roche WR. Cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts enhance eosinophil survival in vitro. *Eur Respir J* 1996; 9:1839.

15. Minshall EM, Leung DYM, Martin RJ et al. Eosinophil-associated TGF- β_1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:326.

16. Igotz RA, Endo T, Massague J. Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1987; 262:6443.

17. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:597.

18. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 1994; 8:854.

19. Redlich CA, Delisser HM, Elias JA. Retinoic acid inhibition of transforming growth factor-beta-induced collagen production by human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12:287.

20. Morishima Y, Nomura A, Uchida Y et al. Triggering the induction of myofibroblast and fibrogenesis by airway epithelial shedding. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:1.

21. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:591.

22. Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1907.

23. Redington AE, Madden J, Frew AJ, et al. Basic fibroblast growth factor in asthma: immunolocalisation in bronchial biopsies and measurement in bronchoalveolar lavage fluid at baseline and following allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A702.

24. Hoshino M, Nakamura Y, Hamid QA. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1034.

25. Smith RS, Smith TJ, Blieden TM, Phipps RP. Fibroblasts as sentinel cells: synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am J Pathol* 1997; 151:317.

26. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:193.

27. Evans MJ, Guha SC, Cox RA, et al. Attenuated fibroblast sheath around the basement membrane zone in the trachea. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8:188.

28. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507.

29. Minoo P, King RJ. Epithelial-mesenchymal interactions in lung development. *Annu Rev Physiol* 1994; 56:13.

30. Gizycki MJ, Adelroth E, Rogers AV, O'Byrne PM, Jeffery PK. Myofibroblast involvement in the allergen-induced late response in mild atopic asthma. *Am J Cell Mol Biol* 1997; 16:664.

31. Desmouliere A, Gabbiani G. The role of myofibroblasts in wound healing and fibrocontractive disease. In: RAF Clark. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York: Plenum Press; 1996:391-423.

32. Zhang S, Mohammed Q, Burbidge A, Morland CM, Roche WR. Cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts enhance eosinophil survival in vitro. *Eur Respir J* 1996; 9:1839.

- 33.Puddicombe SM, Polosa R, Richter A et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repairs in asthma. *FASEB J* 2000; 14:1362.
- 34.Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54:825.
- 35.Ollerenshaw S, Jarvis D, Sullivan C et al. Substance P immunoreactive nerves in airways and non-asthmatics. *Eur Respir J* 1991;4:673.
- 36.Ollerenshaw J, Jarvis D, Woolcock A et al. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989;320:1244.
- 37.Howarth P, Springall D, Redington A et al. Neuro-peptide-containing nerves in endobronchial biopses from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:288.
- 38.Vignola AM, Chanez P, Chiappara G et al. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:591.
- 39.Mauad T, Souza ASL, Saldiva PHN, Dolhnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *J Pneumol* 2000;26:91.
- 40.Vignola AM, Bonsignore G, Bousquet J, Chanez P. Pathophysiological correlates of fatal asthma. In: Scheffer AL, Dekker M, eds. *Fatal asthma*. New York. 1998.
- 41.Jeffery PK.– Pathology of asthma. In: TJH Clark, S Godfrey, TH Lee, NC Thompson. *Asthma*. London: Arnold; 2000:175-196.
- 42.Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest*. 1997;111:852.

Informações Médicas
Home

Design by Walter
Serralheiro

Anterior << Adesão de Moléculas

Próximo >> Fisiopatologia