



Asma Brônquica

Resposta Tardia da Asma

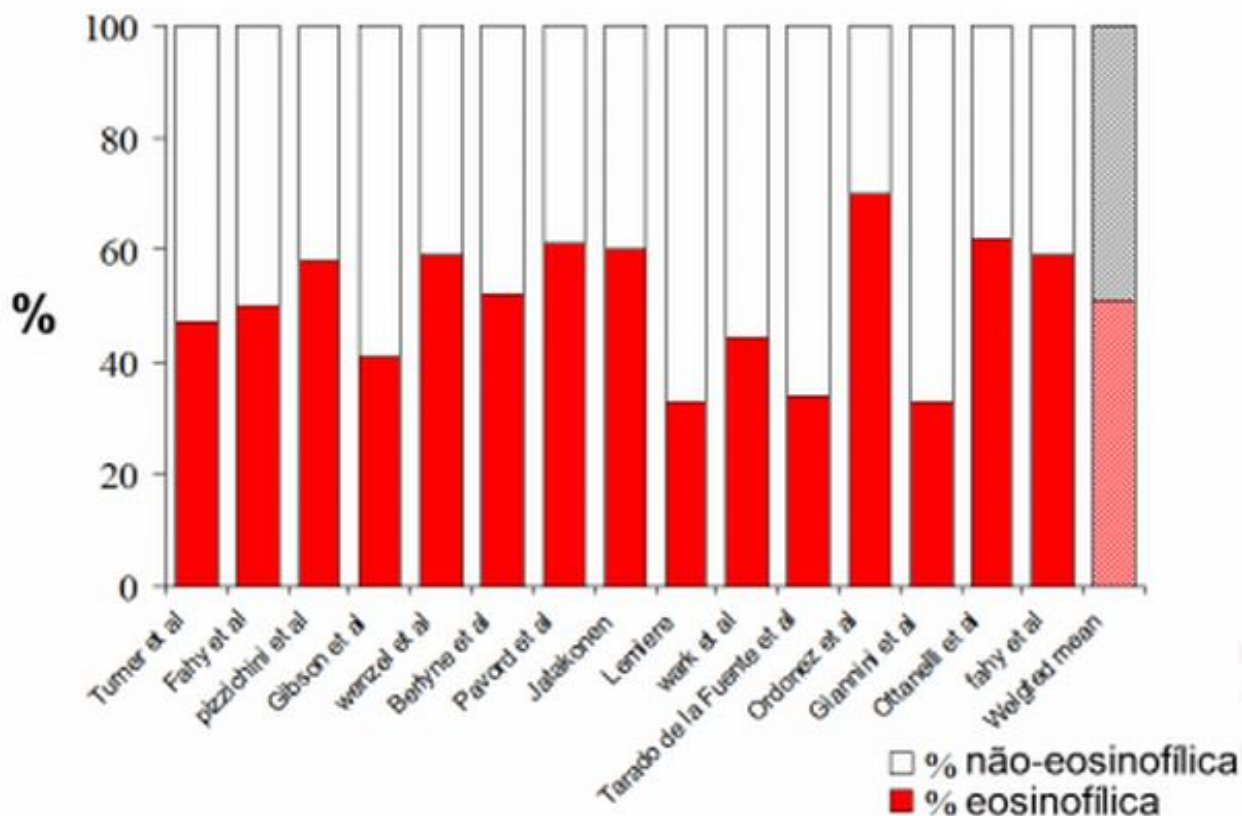
Neutrófilos (Asma Neutrofílica)

A asma é reconhecida como uma doença inflamatória alérgica, uma doença eosinofílica, com um aumento do número de eosinófilos ativados na mucosa das vias aéreas e no escarro. A IL-5, secretada pelos linfócitos TH2, é importante na estimulação da eosinofiloese, promove a diferenciação final dos precursores mielóides em eosinófilos e a sua maturação, prolonga sua sobrevivência, favorece sua adesão, quimiotaxia e ativação, determinando uma autoperpetuação da infiltração inflamatória eosinofílica. Os eosinófilos são recrutados para o local da inflamação pela IL-5 e por agentes quimiotáxicos liberados pelas células epiteliais brônquicas e por outras células inflamatórias como a eotaxina (*cystein-cystein chemokine ligand* [CCL] 11), RANTES (CCL5) e a MCP-4 (CCL13).

A hipótese de que considera o eosinófilo a célula efetora chave da patogênese da asma apresenta alguns pontos questionáveis:

- A inflamação eosinofílica está presente na luz brônquica em apenas 50% dos pacientes com asma (1) (**Figura 1**);
- Mesmo a intensa inflamação eosinofílica, da bronquite eosinofílica, não induz a asma (2);
- Muitas exacerbações de asma ocorrerem sem que haja eosinofilia nas vias aéreas;
- Ratos de laboratório deficientes em eosinófilos foram criados e esta modificação tem pouco impacto nos achados patológicos das vias aéreas, em resposta a sensibilização pela ovoalbumina (3).

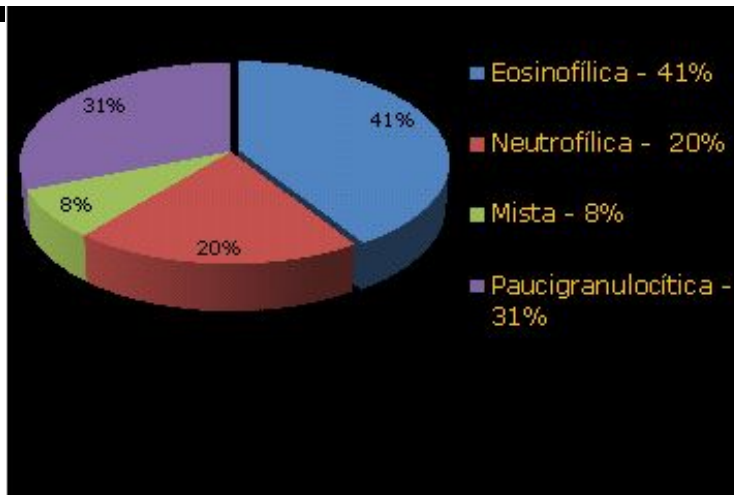
Percentual de Asma Eosinofílica no Adulto na População Geral (Douwes et al, Thorax, 2002)



Impedir a diferenciação de células progenitoras em eosinófilos na medula óssea, inibir a infiltração tecidual, a ativação e degranulação dos eosinófilos, sempre foi idealizado, como alvos terapêuticos principais, para o tratamento da asma. Várias tentativas para tratar a asma alérgica foram efetuadas através de substâncias que bloqueiam a IL-5, citocina chave no desenvolvimento da ativação de eosinófilos. Estudos utilizando o anticorpo monoclonal anti-IL5 evidenciaram significativa redução no número de eosinófilos circulantes na mucosa das vias aéreas e no escarro. Apesar desta acentuada diminuição no número de eosinófilos no sangue e no escarro, não se detectou nenhum efeito na hiper-responsividade brônquica, na resposta tardia da asma aos alérgenos ou nos sintomas clínicos da doença. Estes achados direcionaram os estudos para outras células que participam do processo inflamatório da doença, quando melhor avaliou-se a participação do neutrófilo, agora reconhecido como um outro importante componente da inflamação na asma, particularmente nos pacientes com asma severa (4-6).

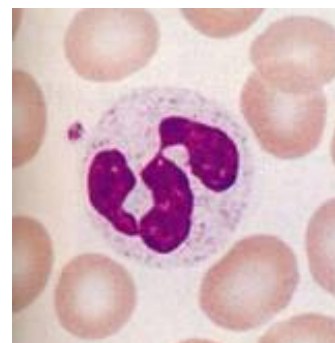
Dados recentes confirmam a considerável heterogeneidade dos fenótipos da asma, sendo que vários indivíduos exibem doença brônquica caracterizada por neutrofilia no escarro. Os neutrófilos foram implicados nas exacerbações da asma, na asma severa esteróide-dependente, na asma noturna, na asma em fumantes, na asma ocupacional e nos casos de asma quase-fatal e fatal. Os neutrófilos estão também relacionados a asma em pacientes obesos e naqueles portadores da síndrome obstrutiva da apnéia do sono.

Os neutrófilos estão presentes principalmente nos pacientes com asma persistente moderada e severa e nas exacerbações da doença. Embora o



seu papel na patogênese da asma leve não tenha sido estabelecido, existem evidências circunstanciais que demonstram também a sua participação no processo inflamatório brônquico de pacientes com asma leve intermitente e persistente (7). Simpson et al (8), através de estudo por escarro induzido, analisaram os subfenótipos inflamatórios de um grupo de cerca de 93 pacientes com asma, com idade média de 42 anos (18-77), VEF₁ de 76% ± 20, detectaram 41% de pacientes com asma eosinofílica, 20% neutrrofílica, 8% mista e 31% paucigranulocítica (**Figura 2**).

Os neutrófilos são células arredondadas com cerca de 7 micra de diâmetro e facilmente reconhecidos no esfregaço de sangue periférico (**Figura 3**) pela forma de seu núcleo, motivo pelo qual recebeu a designação inexacta de polinucleares, quando na verdade trata-se de um único núcleo com várias zonas estreitadas, formando pontes de substância nuclear. O citoplasma ligeiramente acidófilo é repleto de grânulos heterogêneos. Os maiores são chamados de primários ou grânulos azurófilos, são peroxidase-positivos, enquanto que os menores, denominados de grânulos secundários ou grânulos específicos são peroxidase-negativos. São células de vida curta, seis a oito horas, ligadas primariamente à defesa contra infecção e injúria tecidual. Devido a esta propriedade, os neutrófilos necessitam se mover com rapidez para alcançar o sítio inflamatório, no espaço extravascular. Para isto, expressam em sua superfície receptores para um grande número de agentes quimiotáxicos. Várias proteínas de adesão foram também identificadas nos neutrófilos, dentre elas a de particular importância, a integrina Mac-1 que é o ligante para a ICAM-1. São duas as características dos neutrófilos quanto aos mediadores que produz: a primeira ligada a fagocitose e digestão de bactérias, fungos e partículas estranhas, inclui enzimas (proteases, elastases, colagenase, lisosima, catepsina G e defensinas) e radicais de oxigênio peróxido de hidrogênio e superóxido); a segunda, congrega mediadores que atraem e ativam mais neutrófilos. Estes mediadores incluem mediadores lipídicos (LTB₄) e citocinas (IL-1, TNF-α e IL-8, IL-6, IL-12, M-CSF e GM-CSF).



Na inflamação alérgica em humanos, o acúmulo de neutrófilos quando de provocação alérgica precede ao dos eosinófilos. Além do mais, o pico de acúmulo de neutrófilos ocorre em aproximadamente oito horas, que corresponde ao início da fase tardia da doença. Entretanto, nenhuma relação causal entre neutrófilo e sintomas de doença alérgica ou asma até hoje foi bem estabelecida. Existe a possibilidade de que o dano tecidual causado pelos neutrófilos ativados no início do processo possa contribuir para a patogenicidade da inflamação alérgica, particularmente nas superfícies mucosas, à longo termo.

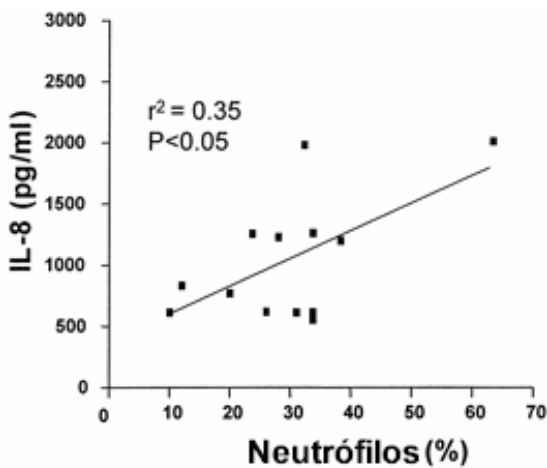
Quando se efetua o estudo no escarro induzido de pacientes com asma, um padrão com predomínio de eosinófilos é encontrado em 40% dos pacientes. Ocorre nos 60% restantes, um aumento de neutrófilos, tanto na proporção como na contagem absoluta, ocorrendo elevação concomitante da mieloperoxidase, o que manifesta a presença de neutrófilos ativados (6). Todavia, o papel dos neutrófilos na asma ainda não está bem determinado.

A asma "neutrrofílica" acomete pacientes mais velhos (acima de 25 anos), com um número total de células inflamatórias elevado quando comparado ao de pacientes com padrão eosinofílico (8). É mais comum em mulheres e em pacientes não-atópicos (9). O padrão de elevação de neutrófilos no escarro é mais encontrado naqueles que fumam, na poluição pelo ozônio e pela matéria particulada do diesel, durante as exacerbações da doença e frequentemente durante as infecções virais que acometem o trato respiratório

superior (4,5,6-12). Nas crianças um aumento significativo de neutrófilos é encontrado no escarro induzido durante as exacerbações.

O recrutamento dos neutrófilos nos pulmões é multifatorial e depende de mediadores quimiotáticos de neutrófilos, como o leucotrieno B₄ (LTB₄); anafilotoxinas - fragmentos C3a e C5a e quimiocinas (*cysteine-X-cysteine* (CXC)) de células residentes das vias aéreas como a IL-8, conhecida como *cysteine-X-cysteine chemokine ligand* (CXCL8); GRO- α (*growth-related oncogene α*) também denominado de CXCL1; e ENAP 78 (*epithelial-neutrophil activating peptide 78*) ou CXCL5 (4).

As concentrações de LTB₄, um potente mediador lipídico, estão aumentadas no exalado respiratório de pacientes com asma severa (13). Os neutrófilos são a maior fonte de LTB₄. O leucotrieno B₄ é gerado pela via da 5-lipoxigenase (5-LO) e atua na quimioatração dos neutrófilos, via receptor de leucotrieno B₄ (BLT) expressos na superfície dos neutrófilos. No neutrófilo, uma hidrolase converte o LTA₄ em LTB₄, contrastando com o eosinófilo, no qual o LTA₄ é convertido em LTC₄ sob ação da enzima específica glutationil-S-transferase, que catalisa a conjugação do glutation ao LTA₄ junto ao carbono 6, formando o LTC₄.



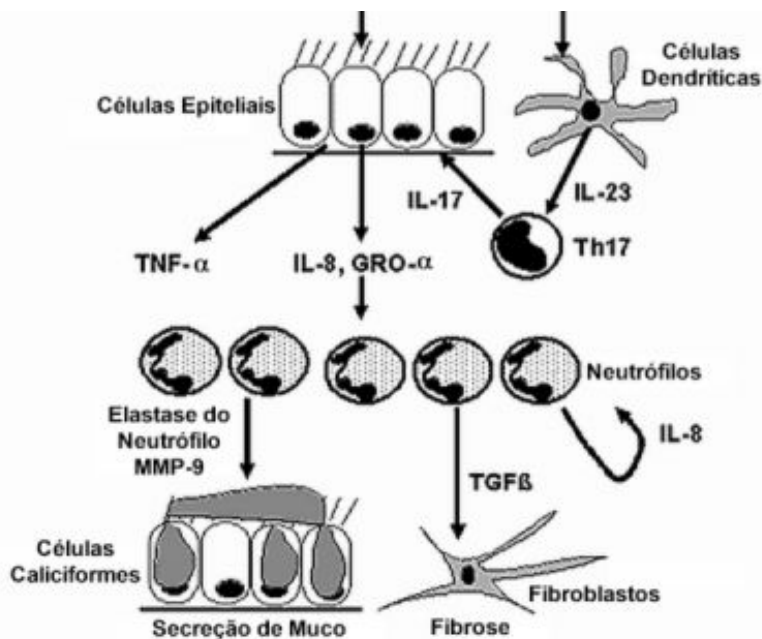
As concentrações de IL-8 se encontram aumentadas no escarro de pacientes com asma e se correlacionam com o número de neutrófilos (**Figura 4**) (5,8,11,14). A expressão do gene da IL-8 e a presença da proteína foram evidenciadas nas células epiteliais brônquicas e esta citocina pode ser induzida por infecção viral, pelo fumo, por alérgenos e poluentes aéreos. A IL-8 é um potente quimiotático e ativador de neutrófilos. Ela ativa os neutrófilos via receptor específico acoplado de baixa afinidade proteína-G (receptor para quimiocinas CXC [CXCR] 1) e também pelo receptor [CXCR] 2 e dentre suas várias atividades está a degranulação dos neutrófilos com liberação de elastase, lactoferrina, beta-glucuronidase e mieloperoxidase. A IL-8 também *upregulate* a expressão de duas integrinas (CD11b/CD18 e CD11c/CD18) durante a exocitose dos grânulos específicos (15,16).

A IL-8 ativa a neutrófilo 5-lipoxigenase, com a formação do LTB₄ e do ácido 5-hidroxiciclopentadienoico e induz a produção de PAF (17).

A inflamação neutrofílica pode também ser induzida pela IL-17 liberada por um subtipo de linfócito T denominado TH17. No escarro induzido de pacientes com asma, principalmente nos com maior gravidade, existe um aumento nas células TH17 (18), medido através de um aumento no IL-17 mRNA (1 de 6 membros da família IL-17 de citocinas). Estes achados se correlacionam com um aumento da IL-8. A IL-17A também está aumentada no escarro de pacientes com asma muito severa (18). A IL-17A libera das células epiteliais brônquicas a IL-8, GRO- α e TNF- α que participam na orquestração da inflamação neutrofílica da asma (**Figura 5**). A IL-17F, outro membro desta família, tem efeitos semelhantes sobre os neutrófilos (19). As células TH17 são reguladas pela IL-23, uma citocina IL-12-like, secretada pelas células dendríticas, porém seu papel na asma não é ainda conhecido (20). Anticorpos que bloqueiam a IL-17 e a IL-23 são efetivos contra a inflamação neutrofílica em várias doenças, e estão em fase de desenvolvimento para aplicação terapêutica. As anafilotoxinas C3a e C5a estão também aumentadas na asma, apresentando potente ação de quimioatração para neutrófilos (21,22).



Os vírus podem estimular as células epiteliais a liberar IL-8 e GRO- α . Os alérgenos

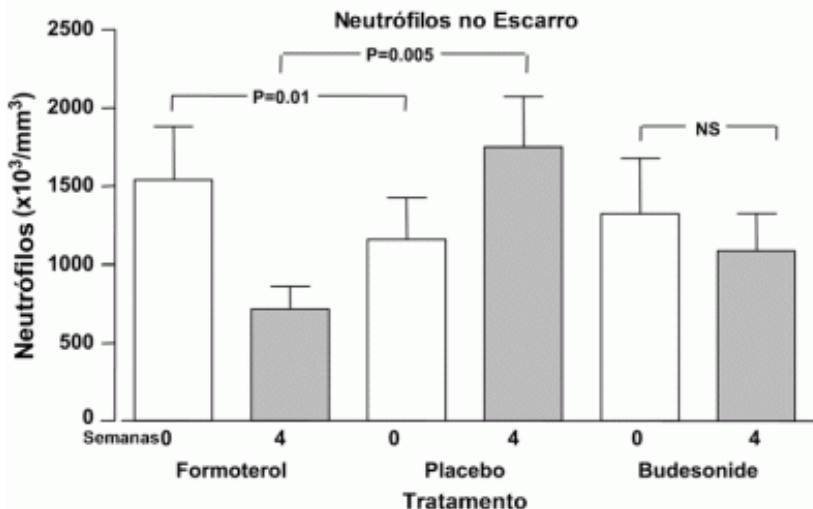


podem estimular as células dendríticas a liberar IL-23, que recrutam células TH (TH17) que secretam IL-17 que atua sobre o epitélio brônquico. As células epiteliais sob a ação da IL-17 liberam o TNF- α que torna maior a inflamação e ainda a IL-8 e o GRO- α , que recrutam mais neutrófilos para as vias aéreas. Estes, por sua vez, liberam mais IL-8 e o TGF- β (*transforming growth factor- β*) que ativa os fibroblastos que determinam fibrose, participando do processo de remodelamento brônquico; liberam a elastase do neutrófilo e a matrix metaloproteinase (MMP)-9 que estimulam a secreção de muco pelas células caliciformes (**Figura 5**) (4).

O recrutamento de neutrófilos na asma severa envolve ainda a interação com moléculas de adesão expressas no endotélio dos vasos pulmonares e brônquicos, dentre elas, a ICAM-1 e a E-selectina, que interagem com selectinas expressas na superfícies dos neutrófilos (4).

Os neutrófilos são células de vida curta nos tecidos e sua vitalidade nos pulmões é garantida por fatores de crescimento como o GM-CSF e o G-CSF. O neutrófilo também promove a degranulação das células caliciformes e produz MUC-5mRNA.

O aumento no número de neutrófilos no escarro é um parâmetro de perda de controle no tratamento da asma, ou agravamento da doença, indicando a necessidade de busca de novos medicamentos para tratamento. Há longo tempo sabemos da ineficiência dos corticóides na asma neutrofílica, mesmo quando de altas doses, ao contrário do que se observa na asma alérgica eosinofílica. O aumento de neutrófilos nos pacientes com asma severa não parece ser devido as altas doses de corticóides que fazem uso, apesar de ser bem conhecida a ação inibitória desta droga na apoptose dos neutrófilos (19). Um número elevado de neutrófilos também é encontrado em pacientes com asma que não são tratados com corticóides (23,24)



Recentemente, entretanto, demonstrou-se a ação dos broncodilatadores de longa duração de ação neste tipo de inflamação, provavelmente mediado via inibição da IL-8 (25) ou de outras citocinas. O formoterol inibe a produção de IL-8, reduz o número de neutrófilos do escarro (**Figura 6**), a liberação de oxidantes pelos neutrófilos humanos (26) e inibe a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilar de vias aéreas de ratos (27), atenuando desta forma a inflamação neutrofílica. Um outro estudo demonstrou que o salmeterol reduz de forma significativa o número de neutrófilos e a quantidade de mieloperoxidase em fragmentos de biópsia brônquica de pacientes com asma (28). Provavelmente, talvez seja este um dos motivos de sua boa atuação na asma moderada e severa persistente, quando associados

aos corticóides por inalação. Anticorpos que bloqueiam a IL-17, a IL-23 e antagonistas [CXCR]2 são capazes de reduzir o influxo de neutrófilos poderão se constituir em novas estratégias para o tratamento.

Os macrolídeos são drogas passíveis de utilização no tratamento da inflamação não-eosinofílica das vias aéreas, particularmente na asma neutrofílica refratária. Simpson et al, através de um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, em pacientes com asma refratária, demonstraram que a claritromicina, na dose de 500 mg duas vezes ao dia por oito semanas, reduzia significativamente a IL-8 das vias aéreas e o número de neutrófilos, com melhora dos índices de qualidade de vida. Reduções nas concentrações de MMP-9 e elastase também ocorreram, sugerindo uma *down-regulation* na ativação neutrofílica e na liberação de mediadores (29).

Existem vários estudos em andamento, sugerindo que o TNF- α se constitua em um importante mediador inflamatório na asma neutrofílica severa. Duas modalidades terapêuticas utilizam esta nova via, utilizando os TNFRs solúveis recombinantes e anticorpos monoclonais contra o TNF- α . Os TNFRs solúveis recombinantes mimetizam a atividade dos TNFRs naturais e quando de sua ligação com o TNF previnem a interação com o TNFR da membrana celular. A droga mais avaliada é o etanercept, já utilizado no tratamento da artrite reumatóide, e em fase de análise na asma brônquica, com resultados promissores (30). A segunda abordagem terapêutica utiliza o infliximab, um anticorpo monoclonal IgG₁ quimérico constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo (31). A porção de camundongo contém o sítio de ligação para o TNF- α , enquanto a porção humana é responsável pela função efetora. O infliximab liga-se especificamente ao TNF- α e assim neutraliza tanto o TNF- α transmembrana como o TNF- α solúvel. Além disso, estudos *in vitro* mostraram que o infliximab provoca lise de células produtoras de TNF através de fixação do complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC: *Antibody-Dependent Cytotoxicity*) (32).

A TACE (TNF- α -*converting enzyme*) é a enzima metaloprotease importante para a liberação do TNF- α pela superfície celular. Pequenas moléculas que bloqueiam a TACE estão sendo desenvolvidas como inibidoras do TNF- α porém, sem aplicação clínica até o momento devido a efeitos residuais.

Informações Médicas Home

[Anterior << Eosinófilos](#)

[Próximo >> NANCS e Taquicinas](#)

Bibliografia:

01. Douwes J, Gibson P, Pekkanr J et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002; 57:643.
02. Brightling CE, Symon FA, Birring SS et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58:528.
03. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* 2004; 305:1776.
04. Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1055.
05. Jatakanon A, Uasaf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1532.
06. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329.

- 07.Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715.
- 08.Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11:54.
- 09.Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875.
- 10.Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843
- 11.Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:769.
- 12.Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:737.
- 13.Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:615.
- 14.Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329.
- 15.Detmers PA, Lo SK, Olsen-Egbert E, Walz A, Baggiolini M, Cohn ZA. Neutrophil activating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils. *J Exp Med* 1990; 171:1155.
- 16.Detmers PA, Powell DE, Walz A, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Cohn ZA. Differential effects of neutrophil-activating peptide 1/IL-8 and its homologues on leukocyte adhesion and phagocytosis. *J Immunol* 1991; 147:4211.
- 17.Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E, Mantovani A. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8. *J Biol Chem* 1992; 267:14598.
- 18.Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118:953.
- 19.Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1109.
- 20.Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116:1218.
- 21.Guo RF, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:821.
- 22.Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S, et al. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31:216.
- 23.Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol* 1996; 156:4422.
- 24.Nguyen LT, Lim S, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 2005; 99:200.
- 25.Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128:1936.
- 26.Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetics of formoterol and salmeterol in the guinea pig trachea in vitro. *Lung* 1996; 174:159.
27. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by B2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994; 77:397.

28. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, et al. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20:1378.

29. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:148.

30. Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor α for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 754.

31. Harriman G, Harper LK, Schaible TE. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF- α treatment. *Ann Rheum Dis* 1998;58(suppl 1):161-164.

32. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF alpha antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-259.

Informações Médicas Home

Design by Walter
Serralheiro

[Anterior << Eosinófilos](#)

[Próximo >> NANCS e Taquicinas](#)