

Asma Brônquica

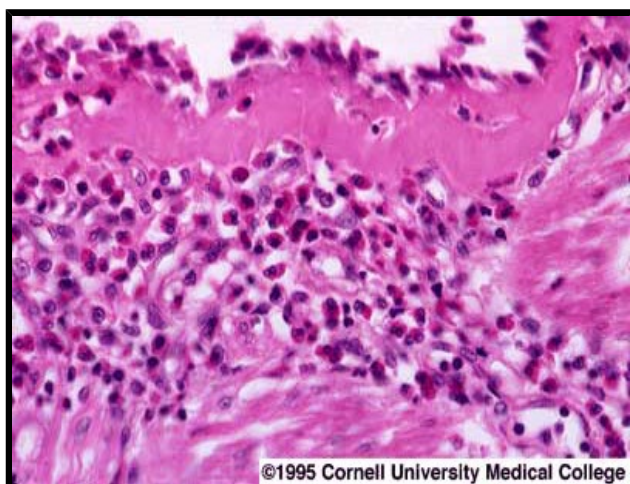
CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS



Nos pacientes mortos em decorrência de asma fatal, a característica macroscópica mais importante é a obstrução generalizada das vias aéreas segmentares, subsegmentares, e condutos menores por meio de tampões de exsudato de muco, que levam à hiperinsuflação pulmonar com palescência, sem que ocorram áreas de enfisema centrolobular ou outras formas destrutivas de enfisema.¹ 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.

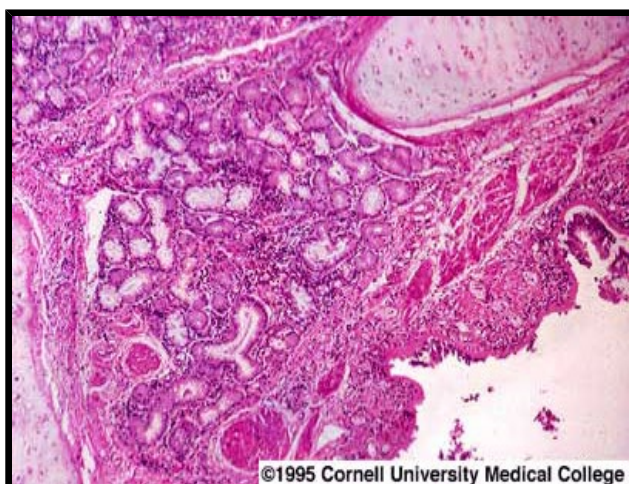
A característica principal fisiopatológica da asma brônquica é a limitação ao fluxo aéreo, que ocorre em decorrência de alterações inflamatórias e estruturais cujas principais características são:^{2,3}

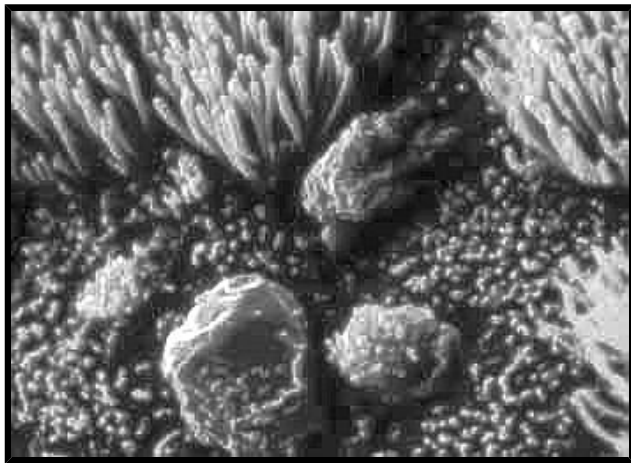


1. Vasodilatação e congestão da microvascularização brônquica, com aumento na exsudação de plasma para o interstício e luz das vias aéreas e consequente edema. Mesmo pequenas quantidades de líquido intraluminal podem determinar aumento importante na resistência das vias aéreas. Ocorre ainda infiltração de células inflamatórias nas vias aéreas, 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**).



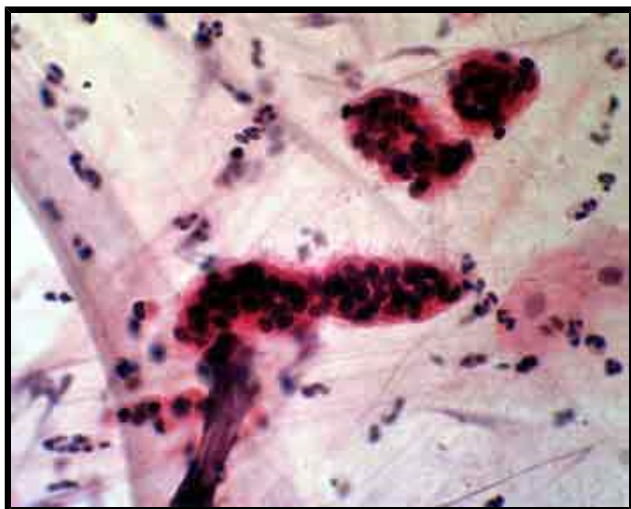
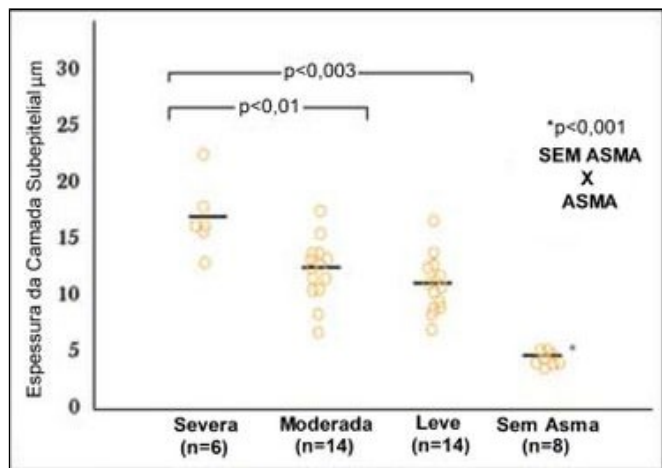
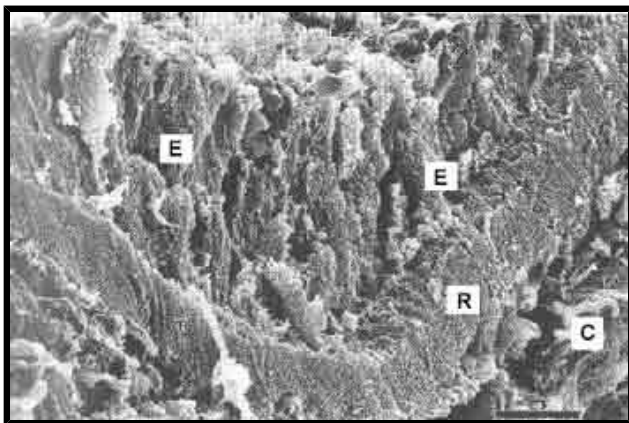


O dano epitelial é uma característica patológica observada em todos os fenótipos da asma.⁴ As células do epitélio colunar soltam-se de suas bases (desnudamento epitelial) (**Figura 5**) provavelmente como resultado de uma apoptose prematura, com a perda da adesão intercelular. A extensão do dano epitelial 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 lâmina lúcida adjacente à membrana plasmática basal das células que repousam na lâmina – tipicamente células epiteliais – outra camada eletrodensa, a lâmina densa e a lâmina 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 μm , 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,⁵ tenascina-C⁶ e laminina $\beta 2$,⁷ sem os componentes da lâmina basal (colágeno tipo IV, laminina) (**Figura 6**).

O espessamento subepitelial, avaliado através de fragmentos de biópsias brônquicas obtidas por broncofibroscopia, apresenta estreita correlação com a gravidade da doença (**Figura 7**).

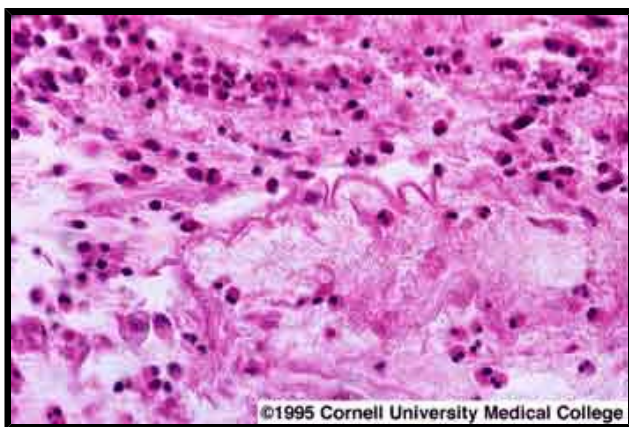


O agrupamento de células epiteliais ciliadas em cachos com mais de 100 células configura o chamado *corpos de Creola* (**Figura 8**).⁸ Os corpos de Creola são mais descritos na asma infantil encontrados após exame no escarro de bebês, significando perda epitelial das vias aéreas.

As espirais de Curschmann⁹ e os cristais de Charcot-Leyden,¹⁰ considerados uma marca morfológica de doenças relacionadas aos eosinófilos, 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 9**).

Os cristais de Charcot-Leyden constituem uma proteína pertencente à superfamília das galectinas, com destaque para a galectina-10, uma proteína

abundante no citoplasma dos eosinófilos, desempenhando uma importante participação na granulogênese. Após a ativação dos eosinófilos, essas proteínas têm a capacidade de se autocristalizar rapidamente no ambiente extracelular, dando origem aos cristais de Charcot-Leyden (CCLs) (**Figura 10**). Esses cristais são frequentemente encontrados incorporados em acúmulos de muco nas vias aéreas superiores e inferiores.¹¹ Identificados inicialmente por Jean-Martin Charcot¹² e Ernst Viktor von Leyden,¹³ os CCLs estão associados à asma persistente, desempenhando um papel significativo na indução da inflamação nas vias aéreas. Além disso, esses cristais estão implicados na ocorrência de metaplasia das células calciformes, hiper-responsividade e na síntese exacerbada de IgE.¹¹



Componentes do Remodelamento Brônquico

A presença de "rolhas" de muco (**Figura 11**) 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 único componente, encontrando-se em sua constituição proteínas plasmáticas (albumina...), ADN, células (eosinófilos, linfócitos, macrófagos...), actina e proteoglicanos. Anormalidades no número de células caliciformes são acompanhadas por alterações na mucina armazenada e secretada. MUC5AC e MUC5B são os principais componentes do muco das vias aéreas. Na asma a expressão da mucina se apresenta alterada, pois a produção da MUC5AC é regulada positivamente enquanto a produção da MUC5B é reduzida. Isto resulta em um gel de muco heterogêneo das vias aéreas compreendendo 'domínios' MUC5AC e MUC5B distintos. É um muco intrinsecamente anormal em seu perfil biofísico, apresentando-se com viscosidade alterada. Se acumula, formam-se tampões mucosos que obstruem as vias aéreas.¹⁴ O *clearance* mucociliar está prejudicado na asma.¹⁵ A frequência do batimento ciliar está reduzida na asma moderada e grave em comparação com controles¹⁶ e a direção do batimento ciliar é anárquico.¹⁷ Em uma coorte de asma, uma proporção mais alta de MUC5AC para MUC5B correlacionou-se com inflamação Tipo 2.¹⁸



Desde a década de 1880, os tampões mucosos têm sido apontados como um fator contribuinte para óbitos em indivíduos asmáticos, sendo observados de forma recorrente ao longo do tempo.¹⁹⁻²² Isso ocorre devido à maior expressão da mucina MUC5AC que é capaz de contribuir efetivamente para a tenacidade patogênica do muco.²³

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.

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.

O epitélio brônquico na visão tradicional constituía-se somente em uma barreira física passiva aos agentes nocivos e ao ambiente externo, preservando o isolamento dos tecidos internos de possíveis ameaças externas. Hoje sabe-se que as células epiteliais são essenciais na manutenção da homeostase das vias aéreas, porém, ao mesmo tempo, podem iniciar e perpetuar a inflamação que pode resultar em sério dano às vias aéreas.

A inflamação persistente ou recorrente das vias aéreas após lesões repetidas por fatores ambientais (p. ex. alérgenos, vírus e fatores ambientais relacionados à poluição) pode desencadear modificações estruturais, como hiperplasia e metaplasia epiteliais, transformações nas células secretoras de muco, fibrose subepitelial, hiperplasia de células musculares lisas e angiogênese. Essas alterações patológicas nas vias aéreas têm o potencial de afetar a composição, distribuição, espessura, massa e/ou volume,

assim como o número de componentes estruturais presentes nas paredes das vias aéreas. Em certos pacientes com asma, a resposta epitelial à injúria é falha, conduzindo a um longo, gradual e anormal processo de reparação, que resulta em alterações estruturais irreversíveis, coletivamente chamadas de remodelamento brônquico.²⁴⁻²⁶ A incidência é maior em pacientes com asma severa, onde as alterações estruturais da parede brônquica são mais intensas, com liberação de citocinas pró-inflamatórias e múltiplos fatores de crescimento, levando a algumas alterações permanentes na morfologia da parede das vias aéreas, que determinam obstrução fixa.

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 aumento na ativação de fatores pró-fibrose de crescimento e desequilíbrio entre a síntese e a degradação de matriz extracelular (MEC). A MEC é composta por um grupo variado de proteínas e glicoproteínas, compreendendo fibronectina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, tenascina, colágeno etc.²⁷ O acúmulo aberrante de MEC pode, entretanto, levar a alterações na estrutura e função dos tecidos que contribuem para o remodelamento das vias aéreas.

O aumento da deposição de proteínas da MEC na região da membrana basal reticular, lâmina própria e submucosa é uma característica das vias aéreas asmáticas e contribui para o espessamento da parede das vias aéreas e a obstrução do fluxo aéreo. Os fibroblastos são os principais produtores de MEC. Nas vias aéreas de pacientes com asma, observa-se uma ativação significativa dos fibroblastos, resultando na produção exacerbada de matriz extracelular.²⁸⁻³⁰ A fibrose subepitelial nas vias aéreas asmáticas ocorre mais especificamente na *lamina reticularis*, logo abaixo da membrana basal, onde se acumulam proteínas da MEC, como colágenos intersticiais, fibronectina, tenascina e proteoglicanos.³¹



Além disso, estudos evidenciam que as células epiteliais presentes nessas vias aéreas desempenham um papel ativo ao estimular os fibroblastos pulmonares não estimulados a sintetizar colágeno, fibronectina e o mediador pró-fibrótico, fator transformante de crescimento β (TGF- β),²⁹ um inibidor conhecido da proliferação epitelial,³² e cujo nível está marcadamente aumentado nas vias aéreas de pacientes com asma.³³

Outra anormalidade estrutural caracteriza-se pelo aumento do número de miofibroblastos cuja magnitude se correlaciona com a espessura subepitelial – *lamina reticularis*.^{5,34} Como os miofibroblastos representam uma fonte bem conhecida de colágeno intersticial, é plausível atribuir-lhes responsabilidade como fonte de fibrose subepitelial. Além disso, observa-se um aumento nos fibrócitos na asma, os quais têm a capacidade de diferenciar-se em miofibroblastos, contribuindo para o desenvolvimento da fibrose subepitelial.³⁵ Nas vias aéreas asmáticas, o número de miofibroblastos presentes correlaciona-se com a quantidade de colágeno e tenascina detectada na região subepitelial.³⁶ 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.

Historicamente vista como uma célula cuja função principal é a de célula contrátil, as células musculares lisas das vias respiratórias desempenham um papel significativo na promoção da inflamação e remodelamento. Isso ocorre por meio da geração de mediadores lipídicos, citocinas,³⁷ quimiocinas,³⁸ fatores de crescimento,³⁷ metaloproteinases da matriz (MMPs)³⁹ e fatores pró-angiogênicos.⁴⁰

O aumento da massa de músculo liso de vias aéreas de pacientes asmáticos parece se processar tanto pelo aumento do tamanho dos miócitos (hipertrofia) quanto pelo aumento do número de miócitos (hiperplasia).⁴¹ Esses processos, por sua vez, mostram associação com a extensão e a intensidade da doença.⁴²

Pacientes com asma apresentam brônquios com angiogênese exacerbada, mais vasos e maior percentual de área vascular do que em não asmáticos, e esta remodelação vascular contribui para o estreitamento das vias aéreas. 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 atróficos, além de fibroialinose de parede.⁴³ A rede é muito rica na lâmina própria porém restrita entre as fibras musculares lisas onde ocorre menor infiltração inflamatória.

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 molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) que está sob regulação do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-4 e IL-

13. Através de sua interação com a β_2 -integrina antígeno-4 muito tardio (VLA-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 óxido nítrico (NO), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a endotelina-1 (ET-1)⁴⁴ que é expressa pelo epitélio brônquico em pacientes com asma, o que não ocorre em indivíduos não asmáticos.

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 corticoide. O grau de deposição subepitelial de colágeno em decorrência da proliferação de miofibroblastos e consequente secreção de colágeno, está relacionado à expressão das citocinas TGF- β_1 e β_2 , fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-BB), ET-1 e IL-4.⁴⁵ Os miofibroblastos são também fonte de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de célula tronco (SCF) necessário para o crescimento maturação e sobrevivência do mastócito e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (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.⁴⁶ 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 mRNA⁴⁷ e a espessura da fibrose subepitelial tem sido relatada.³³

O TGF- β descoberto há mais de 40 anos é uma citocina e um agente fibrogênico. O TGF- β são pequenas proteínas de 25 kDa na sua forma biologicamente ativa, que contêm duas cadeias polipeptídicas idênticas capazes de atravessar os compartimentos basais por meio das junções celulares.⁴⁸⁻⁵⁰ Existem três isoformas de TGF- β encontradas em humanos TGF- β_1 , β_2 , β_3 . Embora o papel do TGF- β_1 no remodelamento das vias aéreas e em outras condições patológicas tenha sido extensivamente estudado, observou-se que o nível de TGF- β_2 é maior do que o de TGF- β_1 tanto em vias aéreas asmáticas quanto normais.^{51,52}

Eosinófilos são os principais secretores de TGF- β , porém outras células principalmente epiteliais, fibroblastos, macrófagos, linfócitos e mastócitos também contribuem para a sua secreção.^{48,53,54} Além disso, citocinas como IL-5, IL-13 e até mesmo o próprio TGF- β podem induzir à produção e liberação de TGF- β por essas células.^{49,50,54,55} Por outro lado, citocinas como o interferon-gama (IFN- γ) têm a capacidade de inibir a produção de TGF- β ao direcionar a sinalização envolvendo os homólogos Sma e Mad (Smad).⁵⁶

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.⁵⁷⁻⁶⁰ Reduz a síntese de enzimas que degradam a MEC como as MMPs e aumenta a síntese de inibidores destas enzimas como o inibidor tecidual de metaloproteinase-1 (TIMP-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.⁶¹

O TGF- β também promove a síntese e liberação do VEGF e do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), contribuindo assim para o processo de remodelação vascular nas vias aéreas afetadas pela asma.⁶²

Pesquisas revelaram uma família 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.⁶³ 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 1** são apresentadas as principais ações conhecidas pró-fibróticas do TGF- β que desempenha importante papel na indução da fibrose subepitelial das vias aéreas na remodelação da asma.

Tabela 1 – Atividades Pró-Fibróticas do TGF- β

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
● Síntese e liberação do VEGF
● Estimulação da transdiferenciação dos miofibroblastos
● Estimulação da síntese da MEC
● Repressão da síntese do IFN-γ
● Repressão da síntese de enzimas proteolíticas
● Inibição da apoptose de células epiteliais
● Proliferação de fibroblastos e miofibroblastos
● Proliferação de células calciformes
● Proliferação de célula do músculo liso da via aérea
● Aumento da sobrevivência dos fibroblastos
● Aumento da secreção de muco
<small>TGF-β - Fator Transformante de Crescimento-β; TIMP - Inibidor Tecidual de Metaloproteinase; CTGF - Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo; PAI-1 - Inibidor do Ativador do Plasminogênio-1; IFN-γ - Interferon gama; VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular; MEC - Matriz Extracelular.</small>

O fator de crescimento epidérmico (EGF) 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,^{33,64} 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 consequências na reparação pode estar relacionada à exacerbada expressão na asma, pelas células epiteliais, de um regulador negativo de sua proliferação, denominado p21waf. O p21waf é um inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) 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 induzido 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. Essa condição pode desencadear respostas de reparo anômalas, as quais desempenham um papel na promoção da inflamação e remodelação das vias respiratórias.⁶⁵

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.⁶⁶ As fibras-C contendo neuropeptídeos tais como a substância P, a neurocinina A e o peptídeo relacionado ao dene da calcitonina (CGRP) contribuem para alterar a homeostase local vascular e muscular lisa na asma. A perda de nervos contendo o peptídeo vasoativo intestinal (VIP)^{67,68} tem sido relatada, ocorrendo, entretanto, aumento de fibras contendo substância P (SP). O VIP é um potente broncodilatador enquanto que a SP é broncoconstritora. Estes achados não se repetem, entretanto, na asma leve.⁶⁹ Ollerenshaw et al. demonstraram ausência de nervos imunoativos ao VIP (que produz broncodilatação) nas vias aéreas periféricas de pacientes com asma.⁶⁸

A musculatura lisa que envolve as grandes vias aéreas, incluindo a traqueia, e na periferia os bronquíolos respiratórios e ductos alveolares, encontra-se hiperplasiada e hipertrofiada.³³ Seu volume alcança até três vezes o valor de controles não asmáticos. O aumento da massa muscular pode refletir:⁷⁰ a) uma proliferação muscular induzida por mediadores inflamatórios (fatores de

crescimento); b) hipertrofia por repetidos ataques de broncospasmo; c) controle inibitório muscular reduzido resultando em atividade miogênica aumentada.⁷¹

Uma nova explicação propõe um mecanismo para o aumento da massa de músculo liso através da desdiferenciação 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.⁷² O mecanismo seria semelhante àquele que ocorre no processo da aterosclerose, onde ocorre uma desdiferenciação do músculo liso vascular e migração para formar uma neointima.

[Anterior << Teste de Provocação](#)

[Informações Médicas Home](#)

[Próximo >> Inflamação Alérgica](#)

Referências

- 01.Dunnill. MS, Massarella, GR, Anderson JA: A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969; 24:176-179.
- 02.Jeffery PK.– Pathology of asthma. In: TJH Clark, S Godfrey, TH Lee, NC Thompson. *Asthma*. London: Arnold; 2000:175-196.
- 03.Kradin, RL. Understanding Pulmonary Pathology. London. Elsevier: 2017.
- 04.Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391:783-800.
- 05.Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1(8637):520-4.
- 06.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; 156:951-8.
- 07.Altraja A, Latinen A, Virtanen I et al. Expression of laminins in airways in various types of asthmatics patients: a morphometric study. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:482-8.
- 08.Sanerkin NG, Evans MD. The sputum in bronchial asthma: pathognomonic patterns. *J Pathol Bacteriol* 1965; 89:535 41.
- 09.Curschmann H: Uber Bronchiolitis exsudatira und ihr Verhaltuis zum Asthma nervosum. *Dtsch Arch Klin Med* 1883; 32:1-34.
- 10.Weller PF, Bach DS, Austen KF: Biochemical characterization of human eosinophil Charcot-Leyden crystal protein (lysophospholipase). *J Biol Chem* 1984; 259:15100-5.
- 11.Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, Gevaert E, Aegerter H, Percier JM, Deswarte K, Verschueren KHG, Dansercoer A, Gras D, Chanez P, Bachert C, Gonçalves A, Van Gorp H, De Haard H, Blanchetot C, Saunders M, Hammad H, Savvides SN, Lambrecht BN. Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science* 2019; 364(6442):eaaw4295.
- 12.Charcot JM, Robin C. Observation de leucocythemie. *Mem. Soc. Biol* 1853; 5:44-50.
- 13.Leyden E. Zur Kenntniss des Bronchial-Asthma. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1872; 54:324-44.
- 14.Bonser LR, Erle DJ. The airway epithelium in asthma. *Adv Immunol* 2019; 142:1-34.
- 15.Hilding AC. The relation of ciliary insufficiency to death from asthma and other respiratory diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1943; 52:5-19.
- 16.Thomas B, Rutman A, Hirst RA, Haldar P, Wardlaw AJ, Bankart J, Brightling CE, O'Callaghan C. Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126:722-9.
- 17.Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599-606.
- 18.Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC, Dunican EM, Yu M, Carrington SD, Fahy JV. Abnormalities

in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:1296–1299.

19.Morgan LE, Jaramillo AM, Shenoy SK, Raclawska D, Emezienna NA, et al. 2021. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease. *Nat Commun* 2021; 12:249.

20.Hogg JC. The pathology of asthma. *J. Pathol Microbiol Immunol* 1997; 105:735–45.

21.Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W, Erle DJ. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest* 2016; 126:2367–71.

22.Duncan EM, Watchorn DC, Fahy JV. Autopsy and Imaging Studies of Mucus in Asthma. Lessons Learned about Disease Mechanisms and the Role of Mucus in Airflow Obstruction. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15:S184-S191.

23.Aegerter H, Lambrecht BN. The Pathology of Asthma: What Is Obstructing Our View? *Annu Rev Pathol* 2023; 18:387-409.

24.Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-45.

25.Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367:551-569.

26.Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006; 112:474-88.

27.Olczyk P, Mencner L, Komosinska-Vassev K. The role of the extracellular matrix components in cutaneous wound healing. *Biomed Res Int* 2014;2014:747584.

28.Mostaço-Guidolin LB, Osei ET, Ullah J, Hajimohammadi S, Fouadi M, Li X, Li V, Shaheen F, Yang CX, Chu F, Cole DJ, Brandsma CA, Heijink IH, Maksym GN, Walker D, Hackett TL. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:431-443.

29.Reeves SR, Kolstad T, Lien TY, Elliott M, Ziegler SF, Wight TN, Debley JS. Asthmatic airway epithelial cells differentially regulate fibroblast expression of extracellular matrix components. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:663-670.e1.

30.Fang CL, Yin LJ, Sharma S, Kierstein S, Wu HF, Eid G, Haczk A, Corrigan CJ, Ying S. Resistin-like molecule-β (RELM-β) targets airways fibroblasts to effect remodelling in asthma: from mouse to man. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:940-952.

31.Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; 1:520-4.

32.Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. Regulation of epithelial proliferation by TGF-beta. *Ciba Found Symp* 1991; 157:66-74; discussion 75-80.

33.Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Pace E, Rizzo A, la Rocca AM, Bellia V, Bonsignore G, Bousquet J. Transforming growth factor-beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Aug;156(2 Pt 1):591-9.

34.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; 3:507-11.

35.Wang CH, Huang CD, Lin HC, Lee KY, Lin SM, Liu CY, Huang KH, Ko YS, Chung KF, Kuo HP. Increased circulating fibrocytes in asthma with chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:583-91.

36.Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, Shimojo J, Isogai S. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:783-8.

37.Rödel J, Woytas M, Groh A, Schmidt KH, Hartmann M, Lehmann M, Straube E. Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Infect Immun* 2000; 68:3635-41.

38.John AE, Zhu YM, Brightling CE, Pang L, Knox AJ. Human airway smooth muscle cells from asthmatic individuals have CXCL8 hypersecretion due to increased NF-kappa B p65, C/EBP beta, and RNA polymerase II binding to the CXCL8 promoter. *J Immunol* 2009; 183:4682-92.

39. Elshaw SR, Henderson N, Knox AJ, Watson SA, Buttle DJ, Johnson SR. Matrix metalloproteinase expression and activity in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2004; 142:1318-24.
40. Clifford RL, John AE, Brightling CE, Knox AJ. Abnormal histone methylation is responsible for increased vascular endothelial growth factor 165a secretion from airway smooth muscle cells in asthma. *J Immunol* 2012; 189:819-31.
41. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1360-8.
42. Woodruff PG, Dolganov GM, Ferrando RE, Donnelly S, Hays SR, Solberg OD, Carter R, Wong HH, Cadbury PS, Fahy JV. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1001-6.
43. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56:902-6.
44. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Bronchial angiogenesis in severe glucocorticoid dependent asthma. *Eur Respir J* 2000; 15:1014-21.
45. 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; 3:507-11.
46. Zhang S, Mohammed Q, Burbridge A, Morland CM, Roche WR. Cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts enhance eosinophil survival in vitro. *Eur Respir J* 1996; 9:1839-46.
47. 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; 17:326-33.
48. Xu YD, Hua J, Mui A, O'Connor R, Grotendorst G, Khalil N. Release of biological active TGF- β_1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L527-L539.
49. Perng DW, Wu YC, Chang KT, Wu MT, Chiou YC, Su KC, Perng RP, Lee YC. Leukotriene C4 induces TGF- β_1 production in airway epithelium via p38 kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34:101-7.
50. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF-beta signaling and its role in tumor pathogenesis. *Acta Biochim Pol* 2005; 52: 329-337.
51. Chu HW, Balzar S, Seedorf GJ, Westcott JY, Trudeau JB, Silkoff P, Wenzel SE. Transforming growth factor- β_2 induces bronchial epithelial mucin expression in asthma. *Am J Pathol* 2004; 165:1097-106.
52. McMillan SJ, Xanthon G, Lloyd CM. Manipulation of allergen-induced airway remodeling by treatment with anti-TGF- β antibody effect on the Smad signaling pathway. *J Immunol* 2005; 174: 5774-5780.
53. Leivonen SK, Häkkinen L, Liu D, Kähäri VM. Smad3 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 coordinately mediate transforming growth factor- β -induced expression of connective tissue growth factor in human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1162-9.
54. Samarakoon R, Higgins CE, Higgins SP, Kutz SM, Higgins PJ. Plasminogen activator inhibitor type-1 gene expression and induced migration in TGF- β_1 -stimulated smooth muscle cells is pp60(csrc)/MEK-dependent. *J Cell Physiol* 2005; 204:236-246.
55. Yue J, Mulder KM. Requirement of Ras/MAPK pathway activation by transforming growth factor β for transforming growth factor β_1 production in a Smad-dependent pathway. *J Biol Chem* 2000; 275: 30765-30773.
56. Wen FQ, Liu X, Kobayashi T, Abe S, Fang Q, Kohyama T, Ertl R, Terasaki Y, Manouilova L, Rennard SI. Interferon-gamma inhibits transforming growth factor-beta production in human airway epithelial cells by targeting Smads. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30:816-22.
57. Ignatz RA, Endo T, Massague J. Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 1987; 262:6443-46.
58. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6:597-641.
59. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 1994; 8:854-61.
60. 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; 12:287-95.

61.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; 24:1-11.

62.Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol* 2007; 85:348-56.

63.Kocwin M, Jonakowski M, Przemecka M, Ziolo J, Panek M, Kuna P. The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84:290-301.

64.Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y et al. Expression of epidermal growth factor and epidemal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1907-12.

65.Puddicombe SM, Torres-Lozano C, Richter A, Bucchieri F, Lordan JL, Howarth PH, Vrugt B, Albers R, Djukanovic R, Holgate ST, Wilson SJ, Davies DE. Increased expression of p21(waf) cyclin-dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:61-8.

66.Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999; 54:825-57.

67.Ollerenshaw S, Jarvis D, Sullivan C et al. Substance P immunoreactive nerves in airways and non-asthmatics. *Eur Respir J* 1991; 4:673-82.

68.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; 320:1244-48.

69.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; 13:288-96.

70.Mauad T, Souza ASL, Saldiva PHN, Dolhnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *J Pneumol* 2000; 26:91-98.

71.Vignola AM, Bonsignore G, Bousquet J, Chanez P. Pathophysiological correlates of fatal asthma. In: Scheffer AL, Dekker M, eds. *Fatal asthma*. New York. 1998.

72.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; 16:664-73.

[Anterior << Teste de Provocação](#)

**Informações Médicas
Home**

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Inflamação Alérgica](#)