

# Asma Bronquica

## 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 inflamação do Tipo 2 alta nas vias aéreas é caracterizada pela presença de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) que foram originalmente reconhecidas como sendo produzidas por células T auxiliares Tipo 2 (TH2).

A hipótese 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 **(Figura 1)**;<sup>1</sup>

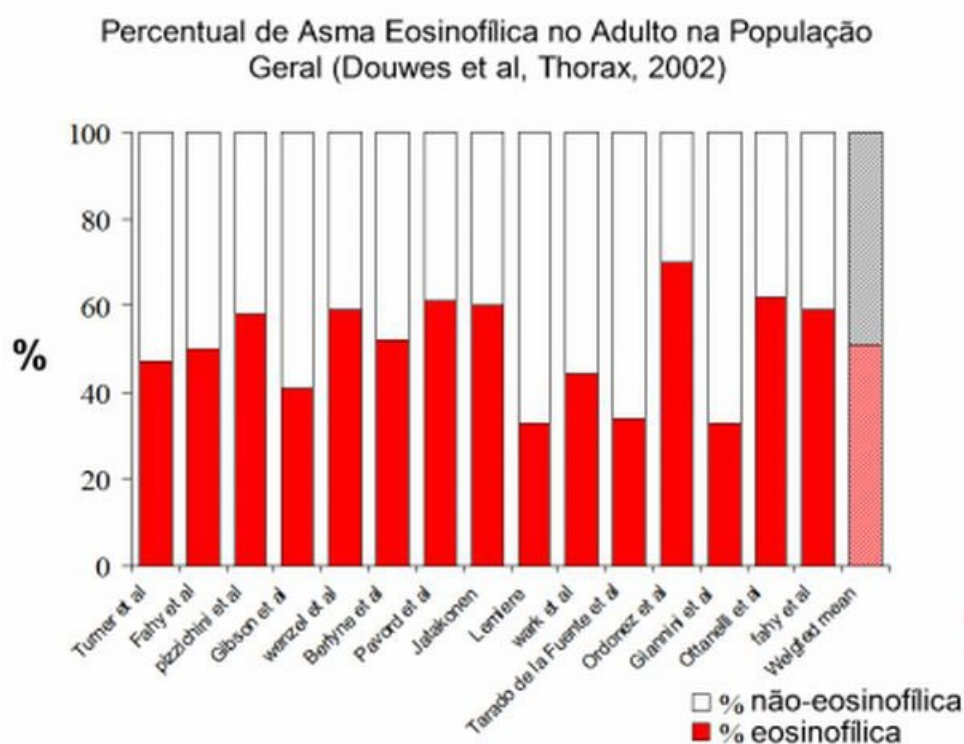
Mesmo a intensa inflamação eosinofílica da bronquite eosinofílica, esta não induz à asma;<sup>2</sup>

Muitas exacerbações de asma ocorrem sem que haja eosinofilia nas vias aéreas;

Ratos de laboratório deficientes em eosinófilos foram criados (*knockout mouse*) e esta modificação tem pouco impacto nos achados patológicos das vias aéreas, em resposta à sensibilização pela ovoalbumina.<sup>3</sup>

Na **Figura 1** é apresentado um sumário da proporção de pacientes com asma eosinofílica e não eosinofílica de vários estudos da literatura compilados por Douwes et al.<sup>1</sup> A inflamação eosinofílica está presente na luz brônquica em cerca de 50% dos pacientes com asma, na média. O perfil inflamatório da asma não eosinofílica quando analisado na maioria dos estudos parece ser muito semelhante ao descrito para a asma ocupacional, relacionado ao aumento de neutrófilo e níveis de IL-8 e consistente com a ativação de mecanismos imunes inatos, mediando o processo inflamatório em indivíduos com asma não eosinofílica.

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



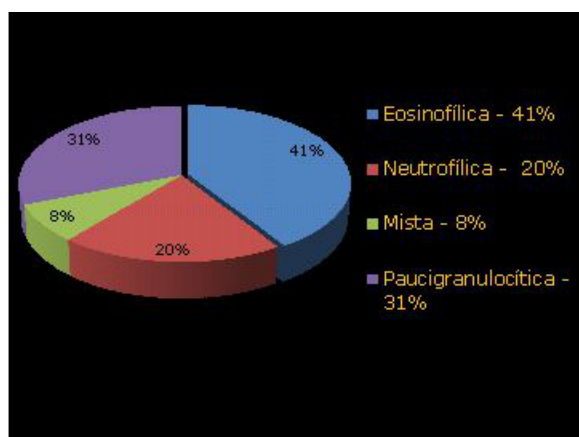
Dados recentes confirmam a considerável heterogeneidade dos fenótipos da asma, sendo que vários indivíduos exibem doença brônquica caracterizada por neutrofilia no escarro. Os neutrófilos foram implicados nas exacerbações da asma, na asma severa esteroide dependente, na asma noturna,<sup>4-6</sup> na asma em fumantes, na asma ocupacional (agentes de baixo peso molecular),<sup>7-11</sup> nos casos de asma desencadeadas por poluentes como partículas de escapamento de diesel, ozônio ou óxido de nitrogênio,<sup>12</sup> na asma quase-fatal e fatal<sup>13,14</sup> e naqueles com a presença bacteriana persistente e respostas TH1 e TH17 potentes.<sup>15,16</sup>

A asma não eosinofílica pode ser observada em pacientes com asma grave, mas também em aproximadamente metade dos pacientes com asma leve a moderada.<sup>17</sup> Em pacientes com asma leve, aqueles com inflamação neutrofílica, especialmente aqueles sem inflamação eosinofílica coexistente, são menos propensos a ter respostas de curto prazo aos corticoides do que aqueles com inflamação eosinofílica.<sup>18</sup>

A patogênese da inflamação das vias aéreas em que predominam os neutrófilos em adultos com asma, pode refletir resposta deficiente de eliminação bacteriana pelos neutrófilos observada com a idade, resultando em dano celular, hipersecreção de muco e remodelação das vias aéreas. No entanto, em crianças com asma, os neutrófilos estão menos associados às características adversas da doença e é possível que nestas os neutrófilos sejam menos patogênicos.<sup>19</sup> Os neutrófilos estão também relacionados à asma em pacientes obesos<sup>20</sup> e naqueles portadores da síndrome da apneia obstrutiva do sono.<sup>20-22</sup>

O uso de contagens de neutrófilos no escarro induzido para definir a inflamação neutrofílica não é ideal porque os neutrófilos, ao contrário dos eosinófilos, são um constituinte normal das células recuperadas no escarro induzido, e o ponto de corte que sugere um aumento na contagem de neutrófilos não foi definido. A contagem de neutrófilos no escarro de indivíduos saudáveis é altamente variável, com uma média de 30 a 35%,<sup>23</sup> oscilando na asma neutrofílica entre 40% e 76% das células do escarro.<sup>24-27</sup> Nair et al.<sup>25</sup> propuseram que o termo 'asma neutrofílica' deveria ser limitado aqueles pacientes que apresentam em pelo menos duas ocasiões contagens de neutrófilos no escarro  $\geq 5 \times 10^9/L$ .

Os pacientes com asma neutrofílica são menos atópicos e geralmente apresentam níveis mais baixos da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), geralmente < 30 partes por bilhão<sup>28</sup> e < 300 eosinófilos/ $\mu L$  no sangue.



Os neutrófilos estão presentes principalmente nos pacientes com inflamação Tipo 2 baixa – asma moderada / 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.<sup>27</sup> Simpson et al.<sup>29</sup> 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 anos), VEF<sub>1</sub> de 76%  $\pm$  20, detectaram 41% de pacientes com asma eosinofílica, 20% neutrofílica, 8% mista e 31% paucigranulocítica (**Figura 2**).

A única função dos neutrófilos é a sua capacidade de fagocitar e matar microrganismos, com o propósito de impedir a invasão dos tecidos pelos microrganismos. Ocorrendo a invasão, a inflamação é desencadeada através da produção e liberação de

suas citocinas e quimiocinas para ativar outras células envolvidas no processo.

Os neutrófilos representam o tipo de célula imune mais abundante no sangue, respondendo por 50 a 70% de todas as células brancas circulantes e são gerados na medula óssea sob o controle de fatores de transcrição chaves, como C / EBP $\alpha$  (CCAAT/Enhancer-Binding Protein), PU.1, Gfi-1 (*Growth Factor Independent 1 Transcriptional Repressor*), e C / EBP $\epsilon$ .<sup>30,31</sup> A produção diária de neutrófilos em um ser humano adulto normal é extensa, oscilando em torno de 1 a 2  $\times 10^{11}$  células. Eles não 'residem nos tecidos saudáveis' ao contrário dos macrófagos, mas migram rapidamente para os locais onde ocorre dano tecidual e participam das defesas imunes inatas, como principal célula fagocítica e microbicida.<sup>32</sup>

O G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) é essencial para ajustar a produção de neutrófilos para atender às necessidades aumentadas durante as infecções, mas o G-CSF não é absolutamente necessário para a granulocitopoiese porque ratos com deleção do gene do G-CSF têm aproximadamente 25% de granulocitopoiese residual e geram totalmente neutrófilos maduros.<sup>33</sup> A produção de neutrófilos é amplamente regulada pela taxa de apoptose de neutrófilos nos tecidos.

Uma vez liberados da medula óssea para a circulação, os neutrófilos 'vigiam' os vasos sanguíneos e navegam em direção à inflamação detectando gradientes quimiotáticos como o CXCL-8, que podem ser liberados devido à interação de padrões moleculares microbianos ou associados a danos. Durante esse processo, os neutrófilos usam sua polaridade celular, regulada por Rho Guanosina Trifosfatases (Rho GTPases), visando realizar o movimento ameboide para atingir com precisão o local da inflamação.<sup>34</sup> A fim de permitir a migração através de matrizes extracelulares densas, os neutrófilos liberam proteinases, como a elastase de neutrófilos e a proteinase 3 (PR3), para clivar componentes da matriz extracelular, como elastina, fibronectina, vitronectina, laminina e colágeno.<sup>35</sup>

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 de 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 quimiotáticos. Várias proteínas de adesão foram também identificadas nos neutrófilos, dentre elas as de particular importância, as  $\beta_2$ -integrinas LFA-1 e Mac-1 que são ligantes para a ICAM-1 e ICAM-2.<sup>36</sup>



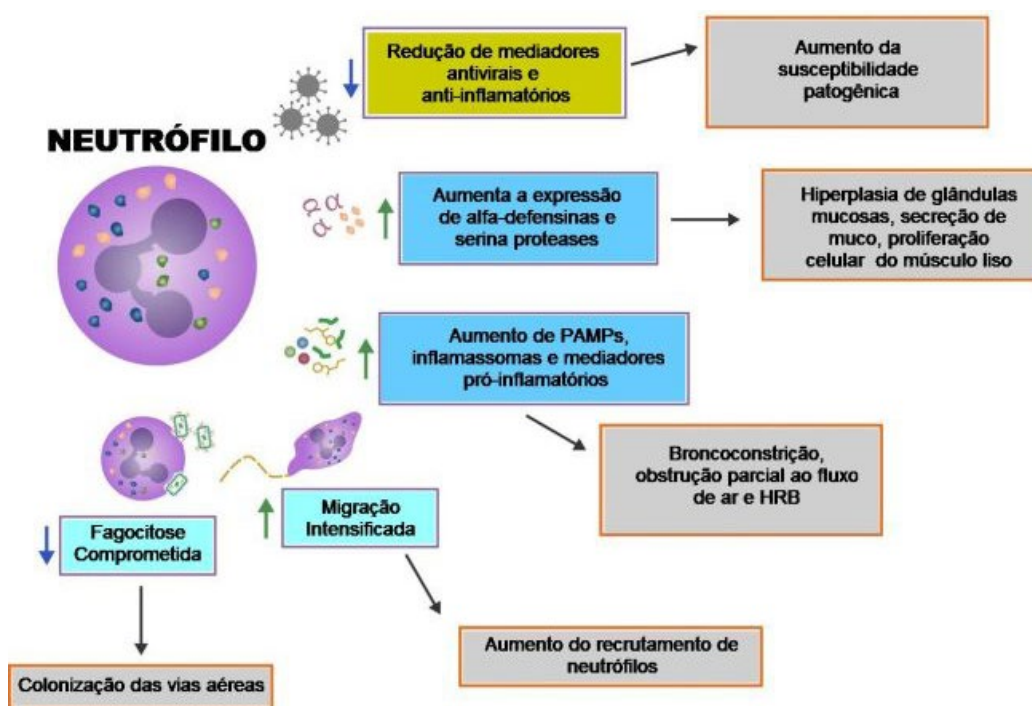
São duas as características dos neutrófilos quanto aos mediadores que produz:

A primeira, ligada à fagocitose seguida pela morte em fagolisossoma e digestão de bactérias, fungos e partículas estranhas, inclui enzimas. Para permitir a migração através de matrizes extracelulares densas, os neutrófilos liberam proteinases, como a elastase neutrofílica e a PR3, para clivar componentes da matriz extracelular, como elastina, fibronectina, vitronectina, laminina e colágeno.<sup>35</sup> Os neutrófilos também podem exterminar fungos e bactérias por degranulação, um processo no qual os neutrófilos liberam extracelularmente Espécies Reativas de Oxigênio (ROS).<sup>35,37</sup> As *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) constituem uma rede de DNA complexada a enzimas antimicrobianas que foram descritas por capturar e destruir diversos patógenos.<sup>38</sup>

A segunda, congrega mediadores que atraem e ativam mais neutrófilos. Estes mediadores incluem mediadores lipídicos (LTB<sub>4</sub>) e citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-8/(CXCL8), 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, o 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, a longo termo.

Na asma, as funções dos neutrófilos podem ser alteradas ainda mais (**Figura 4**).<sup>19</sup> Pacientes com asma neutrofílica apresentam uma superregulação sistêmica da expressão de  $\alpha$ -defensinas e proteases de neutrófilos<sup>39</sup> e aumento da formação de NET.<sup>40</sup> Além disso, os neutrófilos isolados de pacientes com asma neutrofílica exibem migração aumentada, embora velocidade reduzida de fagocitose em comparação com controles saudáveis *in vitro*.<sup>41</sup> Por outro lado, adultos com asma neutrofílica exibem respostas imunes inatas alteradas, como redução da síntese de interferon antiviral (IFN),<sup>38</sup> deficiências anti-inflamatórias associadas à redução de galectina-3 e IL-1RA / IL-1 $\beta$ ,<sup>43</sup> expressão aumentada de receptores de padrão molecular associados a patógenos, como TLR-2 e TLR-4,<sup>44</sup> expressão elevada de inflamassomas, como NLRP3<sup>45</sup> e liberação elevada de mediadores pró-inflamatórios, como CXCL-8 e IL-1 $\beta$ .<sup>44</sup>



Traduzido e adaptado de Helena Crisford et al. Thorax 2021; 76:835-844

A asma neutrofílica acomete pacientes mais velhos (acima de 25 anos), com um número total de células inflamatórias elevado quando comparado ao de pacientes com padrão eosinofílico.<sup>29</sup> É mais comum em mulheres e em pacientes não atópicos.<sup>46</sup> O padrão de elevação de neutrófilos no escarro é mais encontrado naqueles que fumam, na poluição ambiental pelo ozônio e por matéria particulada do diesel, durante as exacerbações da doença e frequentemente durante as infecções virais que acometem o trato respiratório superior.<sup>47</sup> Nas crianças um aumento significativo de neutrófilos é detectado no escarro induzido durante as exacerbações.<sup>48,49</sup> Esses irritantes podem causar lesões nas vias aéreas e em seguida levar à liberação de receptores do tipo *toll-like* (TLRs). A análise do escarro em pacientes com asma neutrofílica demonstra um aumento na expressão de receptores imunes inatos, incluindo TLR2, TLR4 e CD14, bem como citocinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-1 $\beta$ .<sup>50</sup> Sabe-se que a ativação do TLR induz a uma mudança em direção às respostas TH1 e TH17 levando à geração de IL-8, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ .<sup>51</sup> IL-1 $\beta$  é uma citocina imune inata típica, e um aumento na IL-1 $\beta$  das vias aéreas (como resultado de exacerbações anteriores) foi associado à inflamação sistêmica (observada por um aumento na IL-6) e ao risco de futuras exacerbações, desencadeando um ciclo vicioso.<sup>52</sup>

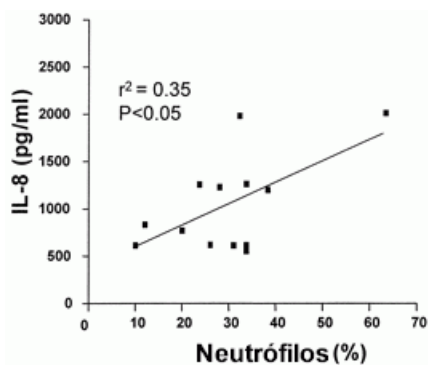
Em crianças a neutrofilia das vias aéreas é menos frequente mas, quando ocorre, está associada às bactérias,<sup>53</sup> e ao contrário da asma neutrofílica do adulto, a neutrofilia na asma grave pediátrica parece ter um perfil de mediadores inflamatórios diferente sem a IL-17.<sup>54,55</sup> Os estudos em crianças pertencem às coortes de asma grave e não à doença leve a moderada.

Em adultos os neutrófilos do escarro (vias aéreas) estão associados à asma mais severa. Moore et al.<sup>56</sup> detectaram que pacientes com mais de 60% (mediana) de neutrófilos no escarro tendiam a ser mais velhos, do sexo masculino, tinham asma de início tardio, doença pulmonar mais grave, recebiam prescrições de doses mais altas de corticoides inalados, eram mais propensos a tomar corticoide oral, tinham maior incidência de hospitalização por asma (55% vs 28%)<sup>56</sup> e mais comorbidades, como hipertensão, osteoporose e doença do refluxo gastroesofágico.<sup>56,57</sup>

A resistência à insulina parece amplificar a associação negativa entre asma e obesidade,<sup>58</sup> com ativação da expressão do fator de crescimento de transformação beta 1 (TGF- $\beta$ 1) no epitélio brônquico estimulando a produção de tecido conjuntivo pelos fibroblastos, levando à remodelação das vias aéreas,<sup>59</sup> o que pode afetar a neutrofilia das vias aéreas.<sup>19,58</sup>

O recrutamento dos neutrófilos nos pulmões é multifatorial e depende de mediadores quimiotáticos de neutrófilos, como o leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>); 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- $\alpha$  (*Growth-Related Oncogene*  $\alpha$ ) também denominado de CXCL1; e ENAP 78 (*Epithelial-Neutrophil Activating Peptide* 78) ou CXCL5. Níveis elevados de mediadores ativos dos neutrófilos, como IL-8, elastase de neutrófilos, MMP-9, uma forma de matriz de metaloproteinase-9 que mostra inibição reduzida por inibidores teciduais de metaloproteinases,<sup>51</sup> IL-17A, LTB<sub>4</sub>, GM-CSF e TNF- $\alpha$ , foram detectados no sangue, no lavado broncoalveolar (LBA) e epitélio brônquico de pacientes com asma neutrofílica.<sup>60</sup>

Foi demonstrado que o número de neutrófilos aumenta em pacientes com asma grave em comparação com fenótipos de asma leve, e a inflamação neutrofílica é resistente ao corticoide.<sup>61-63</sup> Os neutrófilos, que são a maior fonte de LTB<sub>4</sub>, estão aumentados no exalado respiratório de pacientes com asma severa.<sup>64</sup> O leucotrieno B<sub>4</sub> é gerado pela via da 5-lipo-oxigenase (5-LO) e atua na quimioatração dos neutrófilos, via receptor de leucotrieno B<sub>4</sub> (BLT) expressos na superfície dos neutrófilos. Estudos em pacientes com asma grave demonstraram inflamação persistente das vias aéreas. Apesar do tratamento crônico de longo prazo com corticoide, as concentrações de LTB<sub>4</sub> detectadas nestes pacientes estavam aumentadas no LBA, sobrenadante do escarro induzido e em tecidos quando comparadas ao grupo controle sem asma e em pacientes com asma leve / moderada.<sup>62,65</sup>

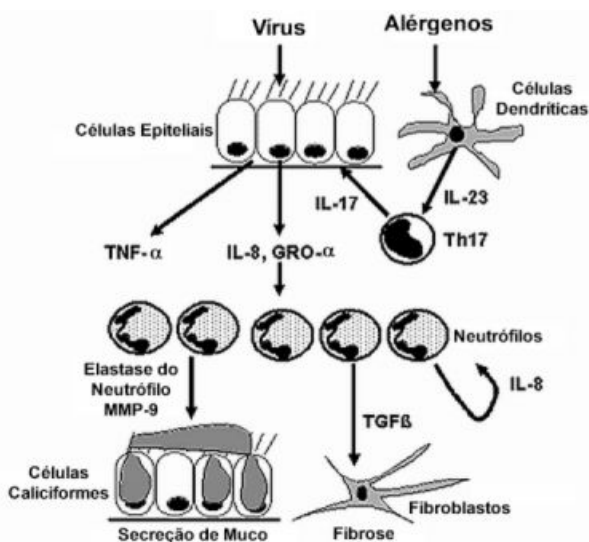


As concentrações de IL-8 se encontram aumentadas no escarro de pacientes com asma e se correlacionam com o número de neutrófilos (**Figura 5**).<sup>25,29, 63</sup> A expressão do gene da IL-8 e a presença da proteína foram evidenciadas nas células epiteliais brônquicas e esta citocina pode ser induzida 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 neutrofílica, 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.<sup>66,67</sup> A IL-8 ativa 5-lipo-oxigenase do neutrófilo, com a formação do LTB<sub>4</sub> e do ácido 5-hidroxicicosatetraenoico e induz à produção de PAF.<sup>68</sup>

A inflamação neutrofílica pode também ser induzida pela IL-17 liberada por um subtipo de linfócito T denominado TH17. Foi demonstrado que as células TH17 secretam IL-17A, IL-17F e IL-22, que geralmente são resistentes aos corticoides.<sup>69</sup> No escarro induzido de pacientes com asma, principalmente nos com maior gravidade, existe um aumento nas células TH17,<sup>70</sup> 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.<sup>70</sup> A IL-17A libera das células epiteliais brônquicas a IL-8, GRO- $\alpha$  e TNF- $\alpha$  que

participam na orquestração da inflamação neutrofílica da asma (**Figura 6**). O tabagismo também está associado à inflamação neutrofílica na asma,<sup>71</sup> derivada da ativação epitelial e macrófagica<sup>72</sup> e a expressão aumentada de IL-17A, IL-6 e IL-8, com IL-17A se correlacionando com a IL-8 e a contagem de neutrófilos. Siew et al.<sup>73</sup> demonstraram que a expressão de IL-17A, IL-6 e IL-8 e o número de neutrófilos foram significativamente mais elevados na mucosa brônquica de fumantes com asma em comparação com as de não fumantes.

A IL-17F, outro membro desta família, tem efeitos semelhantes sobre os neutrófilos.<sup>74</sup> 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.<sup>75</sup> 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.<sup>76,77</sup>



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 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 ativam os fibroblastos os quais 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 6**).<sup>78</sup>

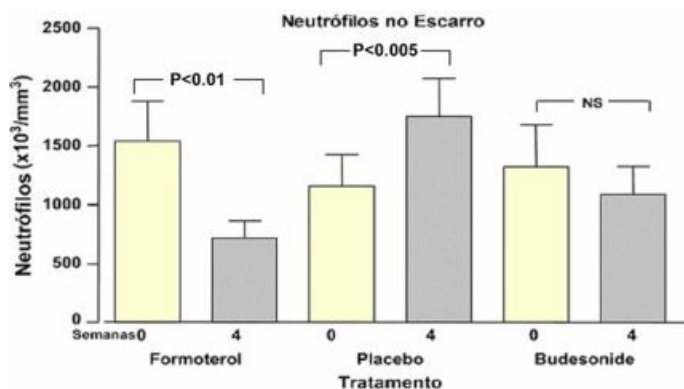
O recrutamento de neutrófilos na asma severa envolve ainda a interação com moléculas de adesão expressas no endotélio dos vasos pulmonares e brônquicos, dentre elas, a ICAM-1 e a E-selectina, que interagem com selectinas expressas nas superfícies dos neutrófilos.<sup>78</sup>

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 corticoides 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 às altas doses de corticoides que fazem uso, apesar de ser bem conhecida a ação inibitória desta droga na apoptose dos neutrófilos.<sup>69</sup> Um número elevado de neutrófilos também é encontrado em pacientes com asma que não são tratados com corticoides.<sup>79,80</sup> Embora os corticosteroides orais possam induzir neutrofilia das vias aéreas, isso não foi demonstrado de forma consistente com os corticoides inalados.<sup>80</sup>

A colonização bacteriana nas vias aéreas de pacientes com asma severa pode colaborar para a asma neutrofílica<sup>81,82</sup> e tem sido associada à deficiente fagocitose bacteriana e à apoptose celular por macrófagos.<sup>83,84</sup> Esses processos podem contribuir para maior estresse oxidativo nas vias aéreas e consequente insensibilidade aos corticoides em pacientes com asma grave. O tratamento com corticoides orais pode concorrer para a neutrofilia em algum grau.<sup>85,86</sup> As células imunes TH17 foram implicadas como fator para a neutrofilia na inflamação, na produção de muco, na resistência aos corticoides, na indução da hiper-responsividade e na fibrose subepitelial como mostram estudos na asma grave.<sup>82,87</sup>

Sabe-se muito menos sobre os mecanismos da inflamação não-tipo 2 na asma. O desenvolvimento de terapias direcionadas para a inflamação não tipo-2 está sendo tentado, abrindo uma nova abordagem para o tratamento da asma, especialmente naqueles com asma grave refratária ao corticoide.



Estudos evidenciaram a atuação dos broncodilatadores de longa ação neste tipo de inflamação, podendo ser benéfico na prevenção das exacerbações da asma.<sup>88</sup> O formoterol reduziu significativamente os níveis de IL-8 e o número de neutrófilos no escarro de pacientes com asma quando comparados aos do grupo placebo (**Figura 7**). O formoterol inibe a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilares de vias aéreas de ratos,<sup>89</sup> 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.<sup>90</sup> Provavelmente, talvez seja este um dos motivos de sua boa atuação na asma moderada e severa persistente, quando associados aos corticoides por inalação. Anticorpos

boa atuação na asma moderada e severa persistente, quando associados aos corticoides por inalação. Anticorpos

que bloqueiam a IL-17, a IL-23 e antagonistas [CXCR]2 são capazes de reduzir o influxo de neutrófilos e 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.<sup>91</sup> 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 *downregulation* na ativação neutrofílica e na liberação de mediadores. Gibson et al.<sup>92</sup> publicaram outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, avaliando o efeito da azitromicina nas exacerbações da asma e na qualidade de vida em adultos com asma persistente malcontrolada, conhecido como estudo AMAZES (*Asthma and Macrolides: Azithromycin Efficacy and Safety*). Trata-se de um ensaio clínico de mais de 48 semanas com amostra de 420 pacientes, utilizando 500 mg duas vezes por semana. Os resultados do estudo AMAZES apontam que a azitromicina é um tratamento potencial para pacientes com asma não eosinofílica, para os quais há um limitado arsenal terapêutico. porém, houve melhora na qualidade de vida relacionada à asma. O mecanismo de ação pode ser devido às ações antibacterianas ou anti-inflamatórias, que incluem inibição de NF-kB e outros fatores de transcrição, bem como redução na migração ou função de neutrófilos. Além disso, foi demonstrado que os macrolídeos podem exercer ações antivirais,<sup>93</sup> apresentam a capacidade de restaurar a sensibilidade do corticoide ao inibir a via PI3K, restauram a ação da histona desacetilase 2 (HDAC2)<sup>94</sup> e possibilitam a atenuação do TNF- $\alpha$  através de respostas imunes pela IL-17.<sup>95</sup>

Estudo de Theron et al.<sup>96</sup> com antagonistas do receptor de leucotrienos em concentrações dentro da faixa terapêutica e acima causaram inibição significativa relacionada à dose da geração de superóxido, bem como produção de LTB<sub>4</sub> e liberação de elastase por neutrófilos ativados *in vitro*.

A teofilina é outra droga que demonstrou promover apoptose em neutrófilos e eosinófilos *in vitro* através da redução da proteína antiapoptótica Bcl-2.<sup>97,98</sup> A teofilina também inibiu os neutrófilos na geração de moléculas reativas de oxigênio<sup>99</sup> e causou um declínio na quimiotaxia de neutrófilos.<sup>100</sup> O roflumilaste outro inibidor PDE-IV produziu melhora na função pulmonar e redução na contagem de eosinófilos e neutrófilos além de atenuar a inflamação das vias aéreas.<sup>101</sup>

Existem estudos clínicos sugerindo que o TNF- $\alpha$  se constitua em um importante mediador inflamatório na asma neutrofílica severa. Várias modalidades terapêuticas usam esta via, utilizando os TNFRs solúveis recombinantes e anticorpos monoclonais contra o TNF- $\alpha$ . 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 etanercepte, indicada no tratamento da artrite reumatoide. Entretanto, a análise na asma brônquica, não evidenciou resultados promissores.<sup>102</sup> A segunda abordagem terapêutica utiliza o infliximabe, um anticorpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína de camundongo.<sup>103</sup> A porção de murídeo contém o sítio de ligação para o TNF- $\alpha$ , enquanto a porção humana é responsável pela função efetora. O infliximabe liga-se especificamente ao TNF- $\alpha$  e assim neutraliza tanto o TNF- $\alpha$  transmembrana como o TNF- $\alpha$  solúvel. Além disso, estudos *in vitro* mostraram que o infliximabe provoca lise de células produtoras de TNF através de fixação do complemento ou citotoxicidade dependente de anticorpos (ADCC: *Antibody-Dependent Cytotoxicity*).<sup>104</sup>

O golimumabe, um anticorpo monoclonal humano contra o TNF- $\alpha$ , foi avaliado na asma persistente grave e não controlada em 309 pacientes porém, os autores devido a um perfil de risco benefício desfavorável foram obrigados a descontinuar precocemente o estudo, incluindo um aumento da prevalência de infecções no grupo tratado ativamente.<sup>105</sup>

Um antagonista seletivo do receptor de quimiocina CXCR2 (AZD5069) que bloqueia os efeitos da CXCL8/IL-8 foi avaliado através de um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, placebo controlado em pacientes com asma grave persistente, malcontrolada. Participaram 640 pacientes com  $\geq$  18 anos e apesar de ser uma droga bem tolerada, não se conseguiu reduzir a frequência de exacerbações graves, nem os sintomas de asma, nem melhorar a função pulmonar, apesar de reduzir as contagens médias de neutrófilos no sangue.<sup>106</sup>

Busse et al.<sup>107</sup> avaliaram o brodalumabe, um anticorpo monoclonal humano que se liga com alta afinidade ao IL-17RA bloqueando a atividade biológica de vários heterodímeros (IL-17A, IL-17F, IL-25) e realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com asma moderada a grave. Nos 302 pacientes avaliados, não foram observadas diferenças após tratamento em qualquer um dos desfechos primários ou secundários incluídos no estudo.

Estudos adicionais avaliando mediadores inflamatórios – P38MAPK, IL-6, IFN, FLAP, PI3K – moléculas de sinalização de quinases e vias de regulação do músculo liso, podem fornecer alvos terapêuticos adicionais.<sup>108-112</sup>

O tiotrópio demonstrou eficácia clínica em pacientes com obstrução fixa das vias aéreas, geralmente associada à inflamação neutrofílica das vias aéreas.<sup>113</sup>

A termoplastia brônquica melhora os sintomas e reduz exacerbações em pacientes com asma grave não controlada e fenótipo de obstrução crônica ao fluxo de ar.<sup>114,115</sup>

## Referências

01. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002; 57:643-48.
02. Brightling CE, Symon FA, Biring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58:528-32.
03. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science* 2004; 305:1776-9.
04. Ordóñez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, Fahy JV. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in secretions in acute severe asthma: clinical and biological significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1185-90.
05. Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szefer SJ. Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 199; 143:351-57.
06. Carrol N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996; 709:19:709-15.
07. Fabbri LM, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Pivrotto F, Plebani M, Burlina A, Licata B, Mapp CE. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:36-42.
08. Sastre J, Banks DE, Lopez M, Barkman HW, Salvaggio JE. Neutrophil chemotactic activity in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:567-572.
09. Park HS, Jung KS, Kim HY, Nahm DH, Kang KR. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1395-1401.
10. Leigh R, Hargreave FE. Occupational neutrophilic asthma. *Can Respir J* 1999; 6:194-196.
11. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational Asthma. *N Engl J Med Overseas Ed* 2014; 370:640-649.
12. Hekking P-PW, Bel EH. Developing and Emerging Clinical Asthma Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 2:671-680.
13. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV et al. Sudden onset fatal asthma: distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airways submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:712-19.
14. Woodruff PG, Fahy JV. A role for neutrophils in asthma? *Am J Med* 2002; 112:498-500.
15. Essilfie A-T, Simpson JL, Dunkley ML, et al. Combined Haemophilus influenzae respiratory infection and allergic airways disease drives chronic infection and features of neutrophilic asthma. *Thorax* 2012; 67:588-99.
16. Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM, Gibson PG. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Free Radic Res* 2010; 44:146-154.
17. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, Fahy JV. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:612-619.
18. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15:57-65.
19. Crisford H, Sapey E, Rogers GB, Taylor S, Nagakumar P, Lokwani R, Simpson JL. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax* 2021; 76:835-844.
20. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:470-7.
21. Antonopoulou S, Loukides S, Papatheodorou G, et al. Airway inflammation in obstructive sleep apnea: is leptin the missing link?. *Respir Med* 2008; 102:1399-1405.
22. Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Moore WC, Peters SP, Yonas M, Teague WG, Wenzel SE. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1486-1493.e2
23. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:475-478.
24. Chung KF. Neutrophilic asthma: a distinct target for treatment. *Lancet Respir Med* 2016; 10:765-767.
25. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implication of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 21:33-38.
26. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma is associated with disease severity. *Trends Immunol* 2017; 38:948-954.

- 27.Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-21.
- 28.Busse WW, Holgate ST, Wenzel SW, et al. Biomarker profiles in asthma with high vs low airway reversibility and poor disease control. *Chest* 2015; 148:1489-96.
- 29.Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006; 11:54-61.
- 30.Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* 2010; 33:657-670.
- 31.Rademecker C, Louis R, Bureau F, Marichal T. Role of neutrophils in allergic asthma. *Curr Opin Immunol* 2018; 54:28-34.
- 32.Parhan, P. ? *O Sistema Imune*. 1ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2001.
- 33.Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G, Metcalf D, Staley E, et al. Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood* 1994; 84:1737-1746.
- 34.Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 459-89.
- 35.Crisford H, Sapey E, Stockley RA. Proteinase 3; a potential target in chronic obstructive pulmonary disease and other chronic inflammatory diseases. *Respir Res* 2018; 19:180.
- 36.Barreiro O, Zamai M, Yáñez-Mó M, Tejera E, et al. Endothelial adhesion receptors are recruited to adherent leukocytes by inclusion in preformed tetraspanin nanoplateforms *J. Cell Biol* 2008; 183:527-542.
- 37.Korkmaz B, Moreau T, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties, activity and physiopathological functions. *Biochimie* 2008; 90:227-42.
- 38.Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18:134-47.
39. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, et al. Systemic upregulation of neutrophil  $\alpha$ -defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax* 2011; 66:942-7.
- 40.Wright TK, Gibson PG, Simpson JL, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with inflammation in chronic airway disease. *Respirology* 2016; 21:467-75.
- 41.Mosca T, Menezes MCS, Silva AV, et al. Chemotactic and phagocytic activity of blood neutrophils in allergic asthma. *Immunol Invest* 2015; 44:509-20.
- 42.Simpson JL, Carroll M, Yang IA, et al. Reduced antiviral interferon production in poorly controlled asthma is associated with neutrophilic inflammation and high-dose inhaled corticosteroids. *Chest* 2016; 149:704-13.
- 43.Gao P, Gibson PG, Baines KJ, et al. Anti-Inflammatory deficiencies in neutrophilic asthma: reduced galectin-3 and IL-1RA/IL-1 $\beta$ . *Respir Res* 2015; 16:5.
- 44.Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax* 2007; 62:211-8.
- 45.Simpson JL, Phipps S, Baines KJ, et al. Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 1067-76.
- 46.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;57:875-9.
- 47.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; 156:737-43.
- 48.Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95: 843-52.
- 49.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;161:769-74.
- 50.Simpson JL, Grissell TV, Douwes J, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax* 2007; 62(3):211-218.
- 51.Chang HS, Lee T-H, Jun JA, et al. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med* 2017;11(1):29-40.
- 52.Fu JJ, McDonald VM, Baines KJ, Gibson PG. Airway IL-1 $\beta$  and systemic inflammation as predictors of future exacerbation risk in asthma and COPD. *Chest* 2015; 148(3):618-629.
- 53.Robinson PFM, Pattaroni C, Cook J, et al. Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:1607-10.



- 54.Grunwell JR, Stephenson ST, Tirouvanziam R, et al. Children with NeutrophilPredominant severe asthma have proinflammatory neutrophils with enhanced survival and impaired clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:516-25.
- 55.Sun Y-chang, Zhou Q-tao, Yao W-zhen. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma. *Chin Med J* 2005; 118:953-6
- 56.Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:1557-63.
- 57.Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:713-9.
- 58.Cardet JC, Ash S, Kusa T, et al. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J* 2016; 48:403-10
- 59.Park YH, Oh EY, Han H, et al. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF- $\beta$ 1 pathway. *Exp Mol Med* 2019; 51:1-12.
- 60.Panettieri RA Jr. The role of neutrophils in asthma. *Immunol Allergy Clinics North Am* 2018; 38(4):629-638.
- 61.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; 156:737-743.
- 62.Vachier I, Kumlin M, Dahlen SE, Bousquet J, Godard P, Chanez P: High levels of urinary leukotriene E4 excretion in steroid treated patients with severe asthma. *Respir Med* 2003; 97:1225-1229.
- 63.Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ: Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-1539.
- 64.Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:615-20.
- 65.Vachier I, Bonnans C, Chavis C, Farce M, Godard P, Bousquet J, Chanez P: Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:55-60.
- 66.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; 171:1155-62.
- 67.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; 147:4211-7.
- 68.Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E, Mantovani A. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8. *J Biol Chem* 1992; 267:14598-603.
- 69.Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 2010; 72:495-516.
- 70.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; 118:953-6.
- 71.Shimoda T, Obase Y, Kishikawa R, et al. Influence of cigarette smoking on airway inflammation and inhaled corticosteroid treatment in patients with asthma. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37:50-8.
- 72.Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24:822-33.
- 73.Siew LQC, Wu S-Y, Ying S, Corrigan CJ. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation. *Clinical & Experimental Allergy* 2017; 47:740-750.
- 74.Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:1109-14.
- 75.Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116:1218-22.
- 76.Guo RF, Ward PA. Role of C5a in inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:821-52.
- 77.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; 31:216-9.
- 78.Barnes PJ. New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1055-62.
- 79.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; 156:4422-8.
- 80.Nguyen LT, Lim S, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 2005; 99:200-7.

- 81.Zhang Q, Illing R, Hui CK, et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir Res* 2012; 13:35.
- 82.Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM, Gibson PG. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. *Free Radic Res* 2010; 44:146-54.
- 83.Fitzpatrick AM, Holguin F, Teague WG, Brown LA. Alveolar macrophage phagocytosis is impaired in children with poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1372-78.
- 84.Huynh ML, Malcolm KC, Kotaru C, et al. Defective apoptotic cell phagocytosis attenuates PGE2 and 15-HETE in severe asthma alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:972-79.
- 85.Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Oral but not inhaled corticosteroid therapy increases airway neutrophils in asthma. *Respir Med* 2005; 99:200-07.
- 86.Al-Ramli W, Prefontaine D, Chouiali F, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1185-87.
- 87.Chung KF. New treatments for severe treatments-resistant asthma: targeting right patient. *Lancet Respir Med* 2013:1639-52.
- 88.Manechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128:1936-42.
- 89.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; 77:397-40.
- 90.Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, et al. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20:1378-85.
- 91.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; 177:148-55.
- 92.Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Simpson JL. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res* 2019 Oct; 5(4). DOI: 10.1183/23120541.00056-2019.
- 93.Schögler A, Kopf BS, Edwards MR, et al. Novel antiviral properties of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2015; 45:428-439.
- 94.Essilfie AT, Horvat JC, Kim RY, et al. Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma. *Thorax* 2015; 70:458-467.
- 95.Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, et al. A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF- $\kappa$ B inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345:76-84.
- 96.Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, Gravett CM, Anderson R, Feldman C. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. *J Immunol Res* 2014; 2014:608930. doi: 10.1155/2014/608930. Epub 2014 May 25. PMID: 24971371; PMCID: PMC4058211.
- 97.Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997; 100(7):1677-1684.
98. Chung IY, Nam-Kung EK, Lee NM, et al. The downregulation of Bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil. *Cell Immunol* 2000; 203(2):95-102.
- 99.Nielson CP, Crowley JJ, Morgan ME, Vestal RE. Polymorphonuclear leukocyte inhibition by therapeutic concentrations of theophylline is mediated by cyclic-3',5'-adenosine monophosphate. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(1):25-30.
- 100.Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, et al. Effects of theophylline on human eosinophil functions: comparative study with neutrophil functions. *J Leukoc Biol* 2000; 68(2):194-200.
- 101.Bardin P, Kanniss F, Gauvreau G, et al. Roflumilast for asthma: efficacy findings in mechanism of action studies. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35 Suppl:S4-10.
- 102.Erzurum SP. Inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$  for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 754-8.
- 103.Harriman G, Harper LK, Schaible TE. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Ann Rheum Dis* 1998; 58(suppl 1):161-164.
- 104.Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF alpha antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7:251-259.
- 105.Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, Holgate ST, Meyers DA, Rabe KF, Antczak A, Baker J, Horvath I, Mark Z, Bernstein D, Kerwin E, Schlenker-Herceg R, Lo KH, Watt R, Barnathan ES, Chanez P; T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis

factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:549-58.

106.O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4:797-806.

107.Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Brodalumab, a Human Anti-IL-17 Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:1294-1302.

108.Hessel E, Hamblin JN, Robertson J. Inhaled PI3Kd inhibitor Nemiralisib improves lung function and reduces Re-Exacerbations in exacerbating chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients (P1116678). D12 immunotherapy in lung disease: American thoracic Society 2018. A6169-A.

109.Khindri S, Cahn A, Begg M, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover study to investigate the efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of repeat doses of inhaled Nemiralisib in adults with persistent, uncontrolled asthma. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 367:405-13.

110.Mercado N, Hakim A, Kobayashi Y, et al. Restoration of corticosteroid sensitivity by p38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS One* 2012; 7:e41582.

111.Pascoe S, Costa M, Marks-Konczalik J, et al. Biological effects of p38 MAPK inhibitor losmapimod does not translate to clinical benefits in COPD. *Respir Med* 2017; 130:20-6.

112.Follows RMA, Snowise NG, Ho S-Y, et al. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res* 2013; 14:54. doi: 10.1186/1465-9921-14-54. PMID: 23682661; PMCID: PMC3732081.

113.Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Mantero M. The evidence on tiotropium bromide in asthma: from the rationale to the bedside. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12:12. doi: 10.1186/s40248-017-0094-3. Erratum in: *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12 :17. PMID: 28484598; PMCID: PMC5420159.

114.Laxmanan B, Hogarth DK. Bronchial thermoplasty in asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2015; 8:39-49.

115.Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, Grubb GM, McMullen E, Strauven R, Kline JN; Other members of the PAS2 Study Group. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017 Aug 31;50(2):1700017. Erratum in: *Eur Respir J* 2017; 50.

[Anterior << Eosinófilos](#)

[Informações Médicas Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> NANCS e Taquicinas](#)