

Monitoração da inflamação das vias aéreas na asma

Enquanto a asma continua a ser definida com base na presença de obstruções variáveis e reversíveis ao fluxo aéreo, nossa compreensão da doença tem crescido consideravelmente desde sua descrição clínica original. É sabido, atualmente, que existe tanto uma hiperresponsividade das vias aéreas quanto um padrão característico de inflamação das paredes das vias aéreas. Enquanto a natureza exata desta ligação não é clara, acredita-se hoje que a disfunção das vias aéreas na asma é um resultado tanto de conseqüências agudas como crônicas dos processos inflamatórios. Assim, uma das recomendações das Iniciativas Globais na Asma (GINA) é a de que a avaliação do paciente com asma deva ser expandida para incluir alguma medida da extensão da inflamação das vias aéreas presente, além da avaliação clínica padrão. Esta recomendação parece justificada, com base nas evidências de que a incorporação de medidas de responsividade indireta das vias aéreas,⁽¹⁾ ou avaliação quantitativa e qualitativa do escarro induzido,⁽²⁾ nas estratégias de controle do paciente pode resultar em uma diminuição da morbidade associada à asma. Em um manuscrito publicado aqui, van de Sande Lee *et al.* descrevem o padrão de células inflamatórias avaliado em escarro induzido em pacientes asmáticos virgens de tratamento com esteróides em uma cidade no sul do Brasil, Florianópolis.⁽³⁾ A observação principal foi a de que a percentagem de eosinófilos no escarro de indivíduos asmáticos estava aumentada (valor médio, 6,4%) em comparação com a percentagem em um grupo de indivíduos saudáveis (normal < 2%).⁽⁴⁾ Além disso, o exame do escarro induzido pode discriminar dois padrões de inflamação de vias aéreas em indivíduos asmáticos virgens de esteróides: um padrão com uma proporção aumentada de eosinófilos no escarro (grupo eosinofílico, média de eosinófilos de 14,4%) e um grupo de indivíduos asmáticos sem eosinofilia no escarro (média de eosinófilos de 0,4%). Este achado corrobora várias observações prévias de que a inflamação eosinofílica é uma característica proeminente na asma. Ainda, indica que muitos indivíduos asmáticos virgens de esteróides têm inflamação importante de vias aéreas. Uma segunda, e talvez mais importante, observação neste manuscrito foi a de que a avaliação clínica isoladamente não pôde ser utilizada para identificar indivíduos asmáticos nos quais a inflamação eosinofílica das vias aéreas era a característica mais marcante. Este achado corrobora a recomendação do GINA de que a monitoração direta da inflamação das vias aé-

reas forneceria informações que não estariam disponíveis ao médico através da avaliação clínica padrão. Claramente, contudo, esta monitoração só teria valor se fosse útil nos cuidados dispensados ao paciente. Dado que o tratamento específico dispensado contra os eosinófilos parece ter valor clínico limitado,⁽⁵⁾ seria importante questionar como a monitoração dos eosinófilos no escarro poderia ser útil na conduta em relação ao paciente. Entretanto, existem fortes evidências sugerindo que a presença de eosinófilos no escarro forneça uma boa indicação da resposta de pacientes com tosse crônica ou asma aos esteróides inalatórios.^(6,7) Mais recentemente, foi demonstrado que quando a normalização dos eosinófilos no escarro como alvo de tratamento foi comparada à prática clínica padrão, aqueles pacientes nos quais os eosinófilos no escarro foram usados como alvo de tratamento tiveram menos exacerbações e hospitalizações ao longo de um ano.⁽²⁾ Em ambos os grupos, a terapia primária se deu com esteróides inalatórios, e não houve diferenças médias na utilização de esteróides entre os dois grupos. Apesar de parecer discrepante o fato de o tratamento com esteróides inalatórios dirigido à normalização dos eosinófilos ser eficaz na melhora da morbidade dos pacientes, enquanto que uma terapia anti-IL-5 não demonstrou eficácia significativa, estas observações podem, talvez, ser explicadas. A explicação mais óbvia é a de que o tratamento específico anti-IL-5 é eficaz na normalização dos eosinófilos presentes no escarro,⁽⁵⁾ mas não dos eosinófilos presentes no tecido,⁽⁸⁾ enquanto que a terapia com eosinófilos inalatórios demonstrou normalizar os eosinófilos em ambos os compartimentos. Uma segunda, e talvez mais interessante, explicação é a de que os eosinófilos podem estar agindo simplesmente como marcadores da atividade de doenças TH2, mas que uma terapia clínica efetiva deve cobrir um espectro maior do que simplesmente erradicar uma inflamação eosinofílica. Assim, o sucesso no estudo, em que a contagem dos eosinófilos no escarro foi utilizada para determinar a dose de esteróides, não foi resultado do controle da eosinofilia, mas sim, resultado da aplicação de um largo espectro de terapia antiinflamatória nos pacientes que tinham necessidade da mesma. Em conclusão, os achados do manuscrito de van de Sande Lee *et al.* sugerem que existem pacientes virgens de tratamento com esteróides em Florianópolis nos quais as contagens de eosinófilos são marcadamente elevadas em comparação a indivíduos saudáveis. Apesar de não

ser possível afirmar que as proporções de eosinófilos sejam perigosas por si próprias, elas provavelmente refletem a existência de um processo TH2 nestes indivíduos, de tal maneira que os mesmos seriam beneficiados pela terapia com esteróides inalatórios. O fato de que esta informação não estaria disponível sem o uso da análise do escarro induzido corrobora fortemente o uso regular desta técnica de análise no auxílio no manejo do paciente. É necessário estudar mais detalhadamente a resposta às intervenções que utilizam drogas antiinflamatórias nestes indivíduos e determinar se a presença de eosinofilia no

escarro de asmáticos virgens de tratamento com esteróide é capaz de identificar um grupo com possibilidade de melhor resposta ao tratamento.

MARK D. INMAN, MD, PHD

Firestone Institute for Respiratory Health,
St Joseph's Healthcare, 50 Charlton Av E
Hamilton, Ontario, Canada. L8S 4A6
Phone: 905-522-1155 x 3694
Fax: 905-521-6125
Email: inmanma@mcmaster.ca

REFERÊNCIAS

1. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-51.
2. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradling P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
3. Sande Lee SV, Pizzichini MMM, Marques LJ, Ferreira SC, Pizzichini E. Inflamação das vias aéreas em asmáticos virgens de tratamento com esteróides: características do escarro induzido. *J Pneumol* 2003;29:000-000.
4. 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;161:475-8.
5. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
6. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
7. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
8. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. 2003. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 167:199-204.