



Asma tem cura?

Is asthma curable?

Hisbello da Silva Campos¹

RESUMO

A asma é o produto de processos coordenados, interligados e complexos que têm origem nos genes/epigenética, microbioma e ambiente/estilo de vida. Os medicamentos atualmente disponíveis não são capazes de interferir com a inserção da asma no organismo. A abordagem terapêutica atual envolve fármacos que visam controlar os sintomas e antagonizar parte dos efeitos de algumas das citocinas envolvidas. Dessa forma, o tratamento atual visa o controle da asma e não a sua cura. Mecanismos epigenéticos traduzem os estímulos microbiômicos e ambientais em comportamento celular alterado. Por essa razão, a identificação de marcadores epigenéticos certamente apontará novos alvos terapêuticos e, idealmente, estratégias para reverter o comportamento celular alterado no trato respiratório. Aí, sim, poderíamos dizer que a asma tem cura.

Descritores: Asma, epigenômica, tratamento biológico.

ABSTRACT

Asthma is the product of coordinated, interconnected and complex processes that originate in genes/epigenetics, microbiome, and environment/lifestyle. Currently available drugs are not able to interfere with the insertion of asthma into the body. The current therapeutic approach involves drugs that aim to control symptoms and antagonize part of the effects of some of the cytokines involved. Thus, the current treatment is aimed at controlling asthma and not curing it. Epigenetic mechanisms translate the microbiological and environmental stimuli into altered cellular behavior. For this reason, the identification of epigenetic markers will certainly point out to new therapeutic targets and, ideally, strategies to reverse the altered cellular behavior in the respiratory tract. Then, yes, we could say that asthma is curable.

Keywords: Asthma, epigenomics, biological treatment.

Introdução

Uma das frases atribuídas a Hipócrates (460-370 a.C.) tem espaço numa discussão sobre a cura da asma: “a cura está ligada ao tempo e, às vezes, às circunstâncias.” Sabe-se que a asma é o produto da interação variável de fatores genéticos, epigenéticos, microbiômicos e ambientais. Com pesos diferentes, em momentos distintos e de modo diversificado, esses fatores interagem e influenciam uns aos outros. Basicamente, as opções terapêuticas disponíveis reduzem a inflamação, relaxam a musculatura lisa peribronquial, ou antagonizam determinadas citocinas. Dessa forma, alcançamos o controle da asma, e não a sua cura. Se a asma só é passível de controle

com os recursos atuais, o tratamento é paliativo; trata sintomas sem remover a causa.

O termo *cura* supõe descobrir e solucionar a causa da doença: destruir o microrganismo responsável, remover o tumor, restabelecer a normalidade dos indicadores fisiológicos¹. Um termo latino usado para definir cura é *Restitutio ad integrum*, que significa “restaurar à condição original”. Temos, aí, um problema semântico se quisermos curar a asma. Apesar de os mecanismos envolvidos na gênese da asma ainda não estarem esclarecidos, sabemos que genes, microbioma, fatores ambientais, dieta e outros personagens estão diretamente envolvidos na inserção

1. Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Alergia e Imunologia Clínica - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

dessa doença no organismo humano através de mecanismos epigenéticos, principalmente. Mais ainda, sabe-se que parte da construção da asma começa ainda na fase pré-natal. Assim, como falar em cura se a condição original já é predisponente?

Na medida em que novas tecnologias vêm sendo utilizadas para compreender os mecanismos envolvidos na determinação de doenças, vamos descobrindo que processos celulares e moleculares, regidos por genes, micróbios e fatores associados ao ambiente e à vida cotidiana geram a inserção de doenças em nosso organismo, modulam sua progressão e disfunções decorrentes, definem seus desfechos. Provavelmente o momento da vida em que cada um desses processos é iniciado tem importância. Na asma, como em outras doenças, há dois momentos fundamentais. O primeiro, quando o fator causal altera o funcionamento celular normal (saudável) – inserção da doença no organismo. O segundo é representado pela progressão do funcionamento alterado e suas consequências funcionais e anatomopatológicas. Se for desenvolvida uma tecnologia capaz de fazer retroceder os processos envolvidos com a inserção, a doença poderá ser curada. Se as ações terapêuticas só puderem controlar as disfunções resultantes da progressão dos mecanismos patológicos, elas estarão apenas controlando a doença.

O entendimento crescente da patogênese da asma torna cada vez mais improvável que ela possa ser curada através de medicamentos. Nesse artigo, serão comentados alguns aspectos envolvidos na sua patogenia que apontam para essa conclusão.

Asma: causa e desenvolvimento

Aparentemente, além da herança genética, mudanças na dieta materna, uso de paracetamol durante a gravidez, transmissão da microbiota materna para o recém-nato durante o parto e prematuridade são fatores capazes de inserir a asma no organismo². Para curar a asma, seriam necessários meios de intervir nesses fatores. Definir uma dieta “preventiva”, evitar a exposição materna aos fatores de risco são estratégias efetivas e exequíveis. Por outro lado, interferir com a herança genética, modular o microbioma materno ou prevenir prematuridade ainda não são ações possíveis.

Fatores imunológicos, idade, sexo e atopia influenciam o desenvolvimento da asma³. Há diferenças na idade de início dos sintomas da asma de acordo

com o sexo. Provavelmente por um fator hormonal, a asma é mais frequente entre meninos no início da infância, na puberdade e no início da idade adulta. As taxas de remissão dos sintomas também são mais elevadas no sexo masculino³⁻⁵. A remissão da asma durante a adolescência está associada ao menor grau inicial da hiper-responsividade brônquica (HRB) e ao maior ganho na função das vias aéreas periféricas quando comparado com a asma que começa depois da infância⁵. Possivelmente, essa variabilidade entre a asma de início na infância (AII) e a de início tardio (asma na idade adulta - AIA) está associada a diferenças no grau de exposição ambiental⁶. A asma que se inicia em adultos mais velhos tende a ser mais grave que aquela que começa nas idades mais jovens⁷. Caracteristicamente, a asma apresenta heterogeneidade temporal. A mesma pessoa apresenta diferentes formas clínicas ao longo da vida, indicando variação dos mecanismos fisiopatológicos ao longo do tempo. Possivelmente, um arranjo multifatorial é responsável pela heterogeneidade clínica e variação temporal observadas na asma. Desvendar esse arranjo e os elementos envolvidos seria uma maneira de identificar alvos terapêuticos para controlar a asma.

O trio causal da asma e a inflamação do trato respiratório

“Sistemas complexos” (área da física e da matemática na qual a teoria do caos se popularizou) tratam de conjuntos de numerosos elementos que interagem entre si de diferentes formas, tornando seu comportamento de difícil predição e simulação. Os elementos e processos envolvidos na patogênese da asma constituem um “sistema complexo biológico”. Nele, genes/mecanismos epigenéticos, disbioses nas microbiotas intestinal/respiratória, e fatores ambientais/associados ao estilo de vida inter-relacionam-se de forma coordenada e variável, envolvendo mecanismos múltiplos e gerando toda a gama de disfunções e alterações anatomopatológicas observadas na asma. Essa variação é expressa pelos diferentes endotipos identificados.

A asma resulta de um trabalho coordenado e interdependente entre três fatores: genéticos, microbiômicos e externos. Através de mecanismos epigenéticos (metilação do DNA e miRNA, principalmente), fatores ambientais (poluentes ambientais e climáticos) e fatores relacionados ao cotidiano/estilo de vida (dieta, atividade física, uso de fármacos,

exposição a alérgenos e a poluentes ambientais, ambiente de trabalho e outros) o comportamento celular no trato respiratório é alterado/modulado. Paralelamente, provocam disbioses nas microbiotas intestinal e respiratória que levam a disfunções imunes e inflamatórias no trato respiratório. Parte dos processos envolvidos começa ainda na fase pré-natal; outra parte, a partir do momento do nascimento. Como resultado desse trabalho orquestrado e organizado, processos patogênicos distintos são gerados e levam às disfunções clínicas variáveis rotuladas como asma.

A variação temporal e de categoria entre os processos inflamatórios observados na asma é um dos resultados dos complexos mecanismos multifatoriais envolvidos em sua patogenia. A inflamação é um componente central da asma, responsável por sintomas e por anormalidades fisiológicas e estruturais. Diversas técnicas foram e estão sendo usadas para classificá-la e dimensioná-la nas vias aéreas asmáticas, desde a contagem celular estratificada em material pulmonar, avaliação da resposta celular por citometria quantitativa e, mais recentemente, tecnologia ômica. O tipo celular e sua proporção no escarro/secreção brônquica passaram a ser utilizados para categorizar a asma em eosinofílica, neutrofílica, granulocítica mista e paucigranulocítica (eosinófilos e neutrófilos não elevados) e apontar a abordagem medicamentosa mais adequada. Entretanto, nunca foram estabelecidos pontos de corte standardizados para essas categorias na asma, conferindo imprecisão na escolha da abordagem terapêutica.

A busca da identificação dos diferentes processos inflamatórios presentes na asma e sua categorização pormenorizada trouxe o conceito de endotipagem. Endotipo é definido como o mecanismo que determina uma forma particular de asma. Inicialmente, com a suposição de que o linfócito T CD4+ era o principal tipo celular na coordenação dos processos inflamatórios, a primeira categorização endotípica focou os subgrupos Th1 e Th2. As células Th2, ao gerarem grandes quantidades de IL-4, IL-5 e IL-13, eram as principais indutoras da inflamação eosinofílica das vias aéreas. Posteriormente, os asmáticos passaram a ser estratificados em duas categorias, de acordo com a presença ou não da inflamação eosinofílica e a resposta à corticoterapia. Surgiu, então, a polarização entre dois grupos endotípicos: Th2-alto (eosinofílico) e Th2-baixo (não eosinofílico). No primeiro grupo, a eosinofilia é preponderante e o tratamento inclui corticoterapia e antagonistas das citocinas IL-4, IL-5

e IL-13. No segundo grupo, corticosteroides não são efetivos, o emprego de antibióticos pode ser útil e as citocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-23 e IL-17) podem ser alvos da terapia. Na forma paucigranulocítica, o tratamento com anti-inflamatórios não parece ser útil; o emprego de broncodilatadores, termoplastia brônquica ou medicamentos direcionados aos mastócitos parece mais efetivo.

Recentemente, outra linhagem celular foi incorporada à patogênese da asma, as células linfóides inatas (ILCs). São linfócitos inatos distintos das células T e B. As ILCs do grupo 2 (ILC2), produtoras de protótipos de citocinas tipo 2, são importantes na patogênese da asma. Elas geram grande quantidade de IL-5 e IL-13 nas vias aéreas em resposta às alarminas e a mediadores liberados pelas células epiteliais ativadas por estímulos inflamatórios. A descoberta do valor dessas células na asma trouxe uma nova terminologia endotípica: Th2 alto passou a ser chamada T2 alta, agregando as ILC2 aos Th2. Ambas as células são reguladoras primárias da imunidade tipo 2 e expressam o fator de transferência GATA3, que governa a produção de citocinas do tipo 2. Posteriormente, processos inflamatórios das vias aéreas passaram a ser classificados como Tipo 2 (T2) e não Tipo 2 (T1)⁸. Na T2, as alarminas liberadas pelo epitélio brônquico (Linfopietina estromal tímica - TSLP, IL-25 e IL-33) a partir da inflamação originada por estímulos infecciosos ou alérgicos dão início a diferentes processos de sinalização celular. Enquanto a TSLP ativa as células apresentadoras de antígenos (APC) levando à ativação de células T e B, as IL-33 e IL-25 ativam ILC2. A expressão desses marcadores está correlacionada com a gravidade da asma⁹. Ao serem ativadas, as ILC2 são secretores dez vezes mais potentes que as células Th2 de IL-5 e IL-13, propagando/amplificando as respostas imunes do tipo 2. Há indícios de que também estejam associadas ao processo de remodelamento e reparo das lesões das vias aéreas presentes na asma¹⁰. As IL-4, IL-5 e IL-13 são potentes ativadoras de eosinófilos, célula fundamental na T2.

A categorização da asma não Tipo 2 (T1) não é tão clara quanto a do Tipo 2. Nela, além do número de eosinófilos não ser expressivo, o papel dos linfócitos Th1 e Th17 é relevante, bem como o dos neutrófilos e das IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17A, IFN- γ e TNF- α . Na categoria T1, anormalidades estruturais na musculatura lisa e na rede neural também participam da patogenia. A neutrofilia é um ponto ainda controverso. Não há

consenso sobre o ponto de corte que classifica a asma como neutrofílica. Além disso, a inflamação neutrofílica é um biomarcador inconsistente, já que pode ser encontrada em fumantes ou após a inalação de poluentes do tráfego ou de poluentes contendo NO₂/ozônio. O exercício intenso e ambiente frio também podem induzir um padrão neutrofílico, assim como bronquiectasias¹¹.

A inflamação das vias aéreas asmáticas não é um processo uniforme ou estático, podendo ser causada de diferentes formas e ser composta por diferentes mecanismos. A evolução no conhecimento sobre os processos moleculares e celulares envolvidos deixa claro que *asma* é um rótulo que abrange disfunções respiratórias distintas que têm como denominador comum episódios de dispneia com intensidade e frequência variável que, em sua maior parte, surgem na infância. Frequentemente, a história familiar é positiva e os sintomas cardeais são dispneia, sibilos, tosse e opressão torácica. Em parte das vezes, fatores alérgicos ou ambientais estão associados ao desencadeamento dos sintomas. O exame aprofundado revela diferenças nos mecanismos determinantes das disfunções (endotipos). As diferenças têm base genética e epigenética, e resultam da diversidade celular, da grande variedade de citocinas ativadas e das disbioses microbiômicas envolvidas. Os mecanismos epigenéticos traduzem fatores externos, como alérgenos, poluentes ambientais, dieta, estilo de vida, uso de fármacos e outros, em modificações genômicas que alteram o comportamento celular no trato respiratório.

Adicionando complexidade ao cenário, temos a dinâmica dos processos envolvidos. A asma não é uma doença “estática”. Ao contrário, ela sofre variações todo o tempo. Os diferentes processos inflamatórios envolvidos podem se alternar ou se somar em diferentes momentos. Como resultado, um asmático classificado como eosinofílico em determinado momento, pode ser neutrofílico em outro e paucicelular em outra oportunidade. Clinicamente, ele pode passar períodos assintomáticos ou com sintomas leves e ocasionais, e, em outros, ter sintomatologia intensa e contínua. Enfim, ele pode ter “asmas” diferentes ao longo do tempo, ou mesmo remissão total da sintomatologia.

Na medida em que a evolução tecnológica for permitindo esclarecer os mecanismos patogênicos e suas interações, novos alvos terapêuticos serão identificados. Certamente, isso revolucionará a abordagem da asma. O tratamento “paliativo”, que visa o controle sintomático e a prevenção dos sintomas/exa-

cerbações, não deverá continuar “uniforme/retilíneo”, como hoje; provavelmente, variará ao longo do tempo, moldando-se aos processos patogênicos vigentes em cada momento e variáveis no mesmo paciente.

O papel de cada membro do trio causal (genes/epigenética, microbioma e fatores externos) na instalação, progressão e desfecho da asma no organismo humano ainda não está esclarecido. Desvendar os mecanismos presentes em cada um e suas inter-relações é um passo fundamental na definição do tratamento ideal do asmático.

Genes/mecanismos epigenéticos

A hereditariedade é um traço marcante da asma. A variedade fenotípica e de mecanismos patogênicos subjacentes demonstram a complexidade dos processos genéticos envolvidos. Com o progresso da tecnologia de estudos de associação ampla com o genoma (GWAS), diversos marcadores genéticos, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e regiões cromossômicas vêm sendo associados à susceptibilidade para asma, à idade de início e à atopia¹².

Estudo recente sobre a variação genética entre duas categorias distintas da asma segundo a idade de início dos sintomas – iniciada na infância (AII) e na idade adulta (AIA) – observou arquiteturas genéticas parcialmente diferentes. Com base nos achados, algumas suposições podem ser feitas. Numa, os genes diferentes poderiam levar a processos moleculares distintos entre as duas formas. Sendo assim, o desenho de fármacos desenvolvidos especificamente para cada uma das formas seria diferente. Em outra hipótese, um mesmo gene em particular contribuiria para a fisiopatologia de ambas as formas, mas sua expressão estaria desregulada na AII por diferentes alelos de risco, e, na AIA, por modificações epigenéticas. SNPs explicam apenas 5-10% da variação na idade de início dos sintomas. Pode ser que a grande amplitude de diferenças observada nos alelos indique que uma associação específica com determinados alelos determine a idade de início. Nesse caso, a diferença interna em cada grupo poderia ser modulada por fatores ambientais (fatores epigenéticos). Na AII, os fatores de risco ambientais candidatos seriam o momento, a frequência e a duração de infecções respiratórias, a exposição alérgica, os animais domésticos, o tabagismo materno e a dieta de baixa qualidade durante a gravidez. Na AIA, exposições ocupacionais, tabagismo e obesidade¹³.

O estudo da epigenética foca as mudanças hereditárias que afetam a expressão genética sem alterar a sequência do DNA¹⁴. Os mecanismos epigenéticos mais comuns identificados e que têm papel regulatório nas respostas imunes e expressão genética na asma são a metilação do DNA, modificações da histona pós-translação e expressão de miRNA¹⁵. Alterações na metilação do DNA resultam numa expressão genômica diferenciada relacionada à produção de citocinas e a fatores de transcrição associadas às apresentações fenotípicas da asma. O ambiente e os hábitos de vida (tabagismo materno, poluição atmosférica, exposição a metais pesados, pesticidas e micróbios, determinados alimentos e fármacos)¹⁶ são influenciadores potentes da metilação do DNA¹⁷. Resumidamente, pode-se dizer que os mecanismos epigenéticos representam a ponte entre fatores externos e genes, levando às alterações na expressão genômica (funcionamento celular).

Na asma, as modificações epigenéticas podem ser induzidas na fase pré-natal, no início da infância e na adolescência, e tornam o indivíduo susceptível aos “gatilhos” asmáticos¹⁸. Elas têm papel importante nas respostas imunes e na regulação de várias funções celulares, tais como diferenciação e equilíbrio entre as classes de célula T, mudanças na expressão de genes inflamatórios, na transformação celular da AII (asma Th2, predominantemente eosinofílica- corticosteroide sensível) para AIA (asma não Th2, neutrofílica-paucigranulocítica – corticosteroide menos sensível), nos fenômenos de remissão/proteção.

Microbiotas intestinal e respiratória

Em 1989, o Dr. David Strachan (Reino Unido) propôs uma hipótese para explicar o aumento da prevalência de doenças alérgicas observado nos anos anteriores. Segundo ele, *“Essas observações... poderiam ser explicadas se doenças alérgicas fossem prevenidas por infecções no início da infância transmitidas por contatos não higiênicos com irmãos mais velhos, ou adquiridas no período pré-natal,... Durante o último século, o tamanho da família diminuiu, as brincadeiras intradomiciliares aumentaram e padrões mais elevados de higiene pessoal reduziram a oportunidade de infecções cruzadas em famílias jovens. Isso pode ter resultado em maior expressão clínica generalizada de doenças atópicas.”*¹⁹ Denominada “Hipótese da higiene”, foi recebida com ceticismo inicialmente. Pouco depois, na década de 90, o reconhecimento de que a imunidade natural contra infecções virais e

bacterianas induzia um padrão Th1 de liberação de citocinas, potencialmente suprimindo as respostas imunes Th2 envolvidas na alergia mediada por IgE, atraiu a atenção de alergistas e imunologistas²⁰. Com o avanço dos estudos sobre o tema, a Hipótese da higiene, que postula que infecções protegem contra atopia, é considerada imunologicamente plausível e consistente com os aspectos epidemiológicos da atopia. Entretanto, a associação inversa entre infecção e atopia não pode ser confirmada diretamente por estudos epidemiológicos²¹. A partir daí, a participação do microbioma nas doenças imunes passou a ser estudada com profundidade. Em condições normais, a interação entre o microbioma e o organismo humano confere benefícios mútuos (simbiose). Porém, quando a composição e a diversidade do microbioma são alterados (disbiose), essas mudanças são traduzidas em modificações das respostas imunes e doenças, como a asma, por exemplo.

Apenas a parcela bacteriana do microbioma contém cerca de 3,3 milhões de genes, 150 vezes mais do que o genoma humano²². Isso representa uma pressão epigenética sobre o genoma humano que deixa evidente a participação do ecossistema microbiano nos processos biológicos subjacentes à saúde e às doenças²³. A comunidade microbiana intestinal é a mais abundante, compreendendo mais de mil espécies bacterianas, fora as populações virais e fúngicas. A microbiota pulmonar (MP) é um ecossistema formado por uma comunidade bem organizada e metabolicamente ativa, que inclui os microrganismos (vírus, bactérias e fungos, principalmente), seus genomas e as condições ambientais. As microbiotas (intestinal, bucal, trato respiratório superior, trato geniturinário, cutâneo e outras) estão em comunicação constante entre si de modo bidirecional através de “eixos”, com cada uma sendo capaz de influenciar a outra. A comunicação entre a MP e a microbiota intestinal (MI) se dá através do “eixo intestino-pulmão”²⁴.

Evidências crescentes deixam claro que há interação entre a MP e o sistema imune do hospedeiro. Mudanças na diversidade ou abundância da MP estão associadas a diversas doenças respiratórias crônicas, como asma, fibrose cística, bronquiectasias e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Bactérias, vírus e fungos das microbiotas das vias aéreas superiores e inferiores produzem ligantes estruturais e metabólitos que interagem com o hospedeiro e alteram a progressão dessas doenças²⁵. Com o desenvolvimento das ciências ômicas será possível começar a desvendar toda a biologia molecular e genética envolvida na par-

ticipação do microbioma na asma e identificar novos alvos terapêuticos, certamente mais específicos.

Fatores ambientais e estilo de vida

Exposições ambientais estão ligadas ao desenvolvimento e progressão de doenças. Além das exposições a alérgenos, poluentes atmosféricos e fatores climáticos e microrganismos, hábitos do cotidiano e estilo de vida, como dieta, exercícios, medicamentos, tabagismo, animais domésticos e infecções também são fatores de risco para o desenvolvimento e exacerbações de doenças alérgicas e asma²⁶. A influência de todos esses fatores é diferenciada pelos aspectos genéticos do indivíduo, seus aspectos imunológicos, momento da exposição e características microbiômicas. Dentre os fatores microbiológicos, os fungos têm papel relevante. Algumas espécies, *Aspergillus*, *Candida*, *Alternaria*, *Cladosporium* e outros estão associadas à asma e sua gravidade²⁷.

Se quisermos curar a asma, teremos que ser capazes de bloquear as influências desses elementos no trato respiratório. Isso só poderá ser possível após o esclarecimento das inter-relações complexas entre os fatores genéticos/epigenéticos, ambientais/estilo de vida, microbiômicos e os processos biológicos dinâmicos resultantes. A identificação de marcadores epigenéticos é um passo fundamental para a identificação de endotipos asmáticos e para a definição de abordagens terapêuticas e preventivas. A integração das ciências ômicas e seus instrumentos nos estudos para resolver os mistérios ainda existentes será de grande ajuda na identificação de agentes terapêuticos, predição de evolução/desfecho e, eventualmente, de ações preventivas de seu desenvolvimento. Um dos objetivos da medicina personalizada é desenvolver abordagens de farmacogenética e farmacoepigênética visando atuar sobre os fatores responsáveis pela inserção/desenvolvimento de doenças. A interferência pode se dar prevenindo os indutores das alterações responsáveis em cada um deles ou restaurando a função original de cada elemento envolvido. Na primeira situação, estaríamos falando de tratamento preventivo, ou seja, evitando o desenvolvimento da asma no organismo. Na segunda, estaríamos falando de cura.

Abordagens terapêuticas atuais e futuras

Os grupamentos farmacológicos usados no tratamento do asmático visam reduzir inflamação (glicocorticosteroides – GCS), reverter a contração

da musculatura lisa peribrônquica (broncodilatadores – BD), antagonizar citocinas chaves na patogênese, mediadores inflamatórios ou bloquear a IgE. Todos eles atuam sobre os efeitos resultantes das ações inter-relacionadas do trio genética-microbioma-fatores externos. Todas as abordagens medicamentosas objetivam antagonizar comportamentos celulares anormais definitivamente estabelecidos. Por essa razão, nenhuma delas permite falar em cura, apenas em controle. Constituem, na verdade, tratamentos paliativos. Os broncodilatadores relaxam a musculatura lisa peribrônquica aliviando a dispneia. Os corticosteroides reduzem a inflamação parcialmente, já que não atuam em todos os processos inflamatórios presentes. Os biológicos antagonizam/bloqueiam citocinas específicas.

O primeiro biológico usado na asma foi o Omalizumabe, que previne a ligação da IgE ao seu receptor nos mastócitos, basófilos e células dendríticas, evitando a liberação subsequente de mediadores inflamatórios por essas células. Posteriormente, outros biológicos – Mepolizumabe, Reslizumabe, Benralizumabe e Dupilumabe – foram inseridos no arsenal terapêutico contra a asma. Os dois primeiros conectam-se ao ligante da IL-5 prevenindo sua ligação ao seu receptor. O Benralizumabe liga-se também ao receptor da IL-5, causando apoptose de eosinófilos e basófilos. Finalmente, o Dupilumabe liga-se ao receptor α da IL-4, bloqueando a sinalização das IL-4 e IL-13²⁸.

Os biológicos estão sendo indicados para os asmáticos graves que necessitam tomar três ou mais cursos de corticosteroide oral por ano, apesar da adesão adequada ao tratamento prescrito. Como ainda não foram comparados droga a droga, não é possível afirmar a superioridade de nenhum deles²⁹⁻³¹. De modo geral, todos reduzem a taxa de exacerbação em torno de 50% e os efeitos são maiores quando o número absoluto de eosinófilos é mais alto. Como o papel biológico predominante da IL-5 está ligado à maturação, sobrevida e recrutamento de eosinófilos para as vias aéreas, é de se esperar efeitos melhores dos anti IL-5 quando os sintomas/disfunções são direcionados pelos eosinófilos intraluminais. Entretanto, como as IL-4 e IL-13 (atuam sobre um receptor único IL-4R) têm ação mais abrangente, agindo sobre o recrutamento de eosinófilos, hiperplasia de células caliciformes/secção de muco, contração da musculatura lisa e HRB, seria de esperar efeitos benéficos numa população maior de asmáticos, e não apenas naqueles com eosinofilia nas vias aéreas³².

As investigações buscando identificar novos biológicos continuam. Mais à frente, outros que têm como alvo as IL-25 e 33, a TSLP e uma alarminas serão incluídos no arsenal terapêutico²⁸. Certamente, o desenvolvimento de biomarcadores preditivos ou de monitoramento irá ajudar a seleção do biológico mais apropriado para cada paciente. De qualquer modo, seu valor terapêutico é parcial e são fármacos coadjuvantes para o controle da asma.

Conclusão

Na ética médica, o princípio de não maleficência sempre esteve relacionado à máxima *Primum non nocere*, que pode ser interpretada “acima de tudo (ou antes de tudo) não causar dano”. Segundo alguns autores, apesar de essencialmente associada ao pensamento de Hipócrates expresso por volta do ano 430 a.C. – “acima de tudo não causar o mal” – a frase não consta de qualquer texto hipocrático. O que está estabelecido no parágrafo 12 do primeiro livro de sua obra *Epidemia*, é que o médico “pratique duas coisas ao lidar com as doenças; auxilie e não prejudique o paciente”³³. Para imaginar a cura da asma temos que mudar de patamar. Teremos que passar para um cenário quantitativo em vez de qualitativo, mecanístico em vez de orgânico, de limites indefinidos em vez de finitos, desafiador.

Tomando por base o conhecimento atual sobre seus mecanismos patogênicos, podemos supor que a abordagem efetiva da asma deverá incluir agentes que modulem o genoma e corrijam as disbioses microbiômicas envolvidas. Se assim for, estaríamos falando sobre uma abordagem terapêutica “epigenética e microbiômica” que incluirá agentes atuantes sobre metilação do DNA, modificações da histona, miRNA e as disbioses no microbioma³⁴. Nesse caso, em que a abordagem terapêutica atuará basicamente sobre o genoma humano, os princípios éticos citados acima não podem ser esquecidos.

Referências

- Lolas Stepke F. Propositiones para una teoría de la Medicina. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 213.
- Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD, Weiss ST, Fahy JV. Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 3(Suppl 3):S139-45.
- Yunginger JW. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:888-94.
- Arshad SH, Raza A, Lau L, Bawakid K, Karmaus W, Zhang H, et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. *Respir Res*. 2014;15(1):153.
- Szeffler SJ. Advances in pediatric asthma in 2014: Moving toward a population health perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):644-52.
- Dumas O, Laurent E, Bousquet J, Metspalu A, Milani L, Kauffmann F, et al. Occupational irritants and asthma: an Estonian cross-sectional study of 34,000 adults. *Eur Respir J*. 2014;44(3):647-56.
- Wu W, Bleecker E, Moore W, Busse WW, Castro M, Chung KF, et al. Unsupervised phenotyping of Severe Asthma Research Program participants using expanded lung data. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1280-8.
- Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma phenotype, endotypes, and mechanisms of Disease. *Clin Ver Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
- Al-Sajee D, Sehmi R, Hawke TJ, El-Gammal A, Howie KJ, Watson RM, et al. Expression of IL-33 and TSLP and Their Receptors in Asthmatic Airways after Inhaled Allergen Challenge. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):805-7.
- Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. 2017;278(1):145-61.
- Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020;75:311-25.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas, K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2412. doi:10.3390/ijms22052412.
- Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Szwajda A, Brumpton B, Granell R, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet*. 2019;104(4):665-84.
- DeVries, A. Vercelli, D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Suppl1):S48-S50.
- Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics*. 2015;7(6):1017-32.
- Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: A review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12: 211-20.
- Martin EM, Fry RC. Environmental influences on the epigenome: exposure-associated DNA methylation in human populations, Annual Review of Public Health. 2018;39:309-33.
- Bae DJ, Jun JA, Chang HS, Park JS, Park CS. Epigenetic Changes in Asthma: Role of DNA CpG Methylation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(1):1-13.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60
- Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in the aetiology of allergy and asthma. *Lancet*. 1999;354(Suppl II):12-5.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax*. 2000;55(Suppl1):S2-S10.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65.
- Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, Mac Aogain M, Shukla SD, Wood DL, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia-Pacific perspective. *Respirology*. 2017 Feb;22(2):240-50.
- Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12:843-50.
- Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7(10):907-20.
- Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, Hershey GKK. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1504-15.

27. vanWoerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, Hoogendoorn B, Matthews IP. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:69.
 28. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(4):433-45.
 29. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):190-200.e20.
 30. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):122-130. e1.
 31. Bourdin A, Husereau D, Molinari N et cols. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors: systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52:1801393.
 32. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801393.
 33. Rebollo RA. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. *SCIENTLÆ studia.* 2006;4(1):45-82.
 34. Brook PO, Perry MM, Adcock IM, Durham AL. Epigenome-modifying tools in asthma. *Epigenomics.* 2015;7(6):1017-32.
-
- Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.
- Correspondência:
Hisbello da Silva Campos
E-mail: hisbello@gmail.com