



Remodelamento das vias aéreas

Airway remodelling

Maria Cândida F. V. Rizzo¹, Angela B. F. Fomin²

Resumo

Por décadas, a asma foi considerada uma condição de obstrução reversível das vias aéreas. Entretanto, decorrente do processo inflamatório crônico, ocorrem lesões teciduais com subseqüentes modificações estruturais nas vias aéreas, mesmo em casos de asma leve. A partir da década de 90, com a introdução do conceito de remodelamento, "modelar de novo, ou de forma diferente, reconstruir", as estratégias terapêuticas para a asma visam diminuir, reverter ou prevenir este processo de remodelamento.

Os fatores que iniciam e mantêm o remodelamento não são totalmente conhecidos até o momento, havendo evidências da participação do epitélio brônquico e dos fibroblastos na patogênese das doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas.

Há dúvidas se o remodelamento precede a asma ou se pode ser decorrente do processo inflamatório instalado. De qualquer modo o remodelamento inclui danos epiteliais, espessamento da membrana basal *reticularis*, hiperplasia e hipertrofia de musculatura lisa, hiperplasia das células caliciformes epiteliais, neoformação vascular e nervosa e deposição de proteínas na matriz extracelular. No paciente asmático, condições prévias ao processo inflamatório, como maior susceptibilidade do epitélio brônquico ao estresse oxidativo e mutações no locus gênico, conhecido como ADAM33, predispondo a alterações da função pulmonar na primeira infância, podem explicar a presença da reestruturação tecidual antes do aparecimento dos sintomas, indicando que o remodelamento inicia-se precocemente e pode ser um pré-requisito para o estabelecimento da inflamação crônica persistente.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):230-234 Remodelamento, asma, vias aéreas, inflamação.

Este artigo de revisão refere-se a alterações estruturais nas paredes das vias aéreas, tema altamente relevante dentro do contexto "inflamação". Apesar da importância, há muitos aspectos ainda obscuros no que se refere à etiologia, à época de início do processo e à velocidade de progressão do processo de reparação das vias aéreas, na asma. Em decorrência disso, advém a necessidade do estudo e do levantamento de dados de literatura sobre o tema "Remodelamento das vias aéreas".

A asma compreende uma desordem genética complexa na qual fatores genéticos e ambientais interagem para a expressão e progressão do processo. Na fisiopatologia da asma estão envolvidos linfócitos T, mastócitos e eosinófilos, sendo que cada uma das células libera mediadores capazes de amplificar o processo inflamatório, em um perfil

Abstract

Per decades, the asthma was considered a condition of reversible obstruction of the airways, however, due to the chronic inflammation; tecidual lesions can occur with subsequent structural modifications in the airways, even in cases of mild asthma. Since the decade of 90, with the introduction of the remodelling concept, "model again, or in a different way, to rebuild", the therapeutic strategies for the asthma seek to decrease, revert or prevent this process.

The factors that begin and maintain the remodelling, are not totally known until now, having evidences of the participation of the bronchial epithelium and the fibroblast in the pathogenesis of the chronic inflammatory diseases of the airways.

Remodelling include epithelial damages, thickening of basement membrane reticular, hyperplasia and hypertrophy of smooth muscle, mucus gland hyperplasia, vascular and nervous proliferation and deposition of proteins in the matrix extracellular. In the asthmatic patient, previous conditions as a greater susceptibility of the bronchial epithelium to the oxidative stress and mutations in the genetic locus, ADAM33, predisposing alterations of the lung function in the childhood, can explain the presence of the restructuring tecidual before the emergence of the symptoms, indicating that the remodelling begins early and it can be a prerequisite for the establishment of the persistent chronic inflammation.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(5):230-234 Remodelling, asthma, airway, inflammation

de respostas predominantemente Th2. Por décadas, a asma foi considerada uma condição de obstrução reversível de vias aéreas, e realmente na maioria dos asmáticos pode-se observar completa reversibilidade dos parâmetros espirométricos, com o tratamento, entretanto, assim como ocorre em outras doenças inflamatórias crônicas, na asma ocorrem lesões teciduais e subseqüentes modificações estruturais. Observa-se que os danos no epitélio brônquico, associados à infiltração de leucócitos e ao aumento de responsividade das vias aéreas, são presentes na asma, mesmo em casos leves^{1,2}. Estes fatos foram de certa forma subestimados até 1992, com a introdução do conceito de remodelamento em asma³. O termo remodelamento é definido como "modelar de novo, ou de forma diferente, reconstruir".

1. Doutora em medicina pela Unifesp, Médica preceptora na área de pediatria do Hospital Menino Jesus, PMSP

2. Mestre em pediatria pela FMUSP, Médica assistente da unidade de alergia e imunologia do Instituto da Criança do HCFMUSP

Até o momento, os fatores que iniciam e perpetuam o remodelamento na asma não são totalmente conhecidos. A superfície epitelial brônquica, além de atuar como barreira física e funcional a agentes externos, quando lesada é capaz de modular o processo de reparação, pela secreção de proteínas na matriz extracelular (EMC) e pela interação com fibroblastos. O remodelamento inclui danos epiteliais, espessamento da membrana basal *reticularis*, hiperplasia e hipertrofia de musculatura lisa, hiperplasia das células caliciformes epiteliais, neoformação vascular e nervosa e deposição de proteínas na matriz extracelular⁴ (figura 1). Essas alterações têm atraído interesse devido à observação de que são pobremente controladas com estratégias terapêuticas antiinflamatórias⁵.

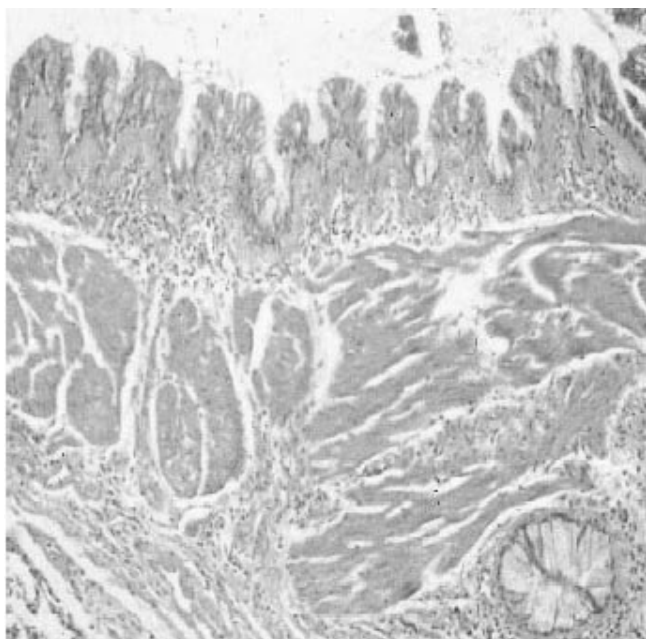


Figura 1 - Corte histológico de via aérea de asmático. Além da presença de grande número de células inflamatórias, observam-se alterações estruturais características, incluindo hiperplasia de células caliciformes, espessamento da lâmina *reticularis* e hipertrofia/hiperplasia da musculatura lisa. Adaptado de DAVIES et al, 2003²⁶

Danos epiteliais

O epitélio brônquico normal é uma estrutura estratificada que consiste em uma camada colunar suportada por células basais e serve como barreira física e química para o ambiente externo. O epitélio brônquico defende as vias aéreas pela secreção de muco e de moléculas que envolvem e inativam substâncias inaladas, que são então removidas pela atividade de batimento ciliar.

As lesões epiteliais brônquicas são características da asma e podem ser causadas por uma variedade de fatores, como poluentes do ar, vírus e exposição a alérgenos. O mecanismo de apoptose das células epiteliais brônquicas em resposta a agravos é um mecanismo de manutenção da saúde do epitélio. A desregulação da apoptose é uma possível causa de remodelamento epitelial⁶.

A susceptibilidade do epitélio brônquico do asmático ao estresse oxidativo é maior do que o normal e reflete diferença fundamental na responsividade do epitélio. A sensibilidade intrínseca aos oxidantes pode ser um mecanismo que desencadeia alterações epiteliais, estabelecendo microambiente propício para a persistência da inflamação das vias aéreas, danos crônicos e remodelamento tecidual.

O estresse epitelial leva à ativação de fatores de transcrição nucleares (NF- κ B), de proteínas ativadoras (AP-1), ao aumento de expressão de proteínas de choque (*heat shock*) e de inibidores de ciclinas, o p21^{WAF 7}.

Conseqüente à alteração da reparação primária, o epitélio comunica-se com o mesênquima subjacente para formar a unidade trófica mesênquima-epitelial (EMTU), que propaga e amplifica o processo de remodelamento da superfície epitelial à submucosa, pela ativação de fibroblastos. Esta ativação resulta na conversão de miofibroblastos mais ativos e capazes de secretar nova matriz e moléculas bioativas (elastina, fibronectina e laminina)⁸. A EMTU favorece a localização da inflamação mediada por Th2, mantendo e amplificando o remodelamento e o processo inflamatório. A inflamação mediada por Th2 e a ativação de EMTU devem ocorrer de modo paralelo, um interagindo com o outro e variando entre os pacientes ao longo do tempo.

O fator de crescimento epidérmico (EGF) e seu receptor (EGFR) também participam do processo de remodelamento, sendo encontrados em grandes quantidades nas vias aéreas de asmáticos. O EGF é expresso em células epiteliais, em células endoteliais, em macrófagos e em plaquetas. O EGF participa do processo de reparação, reepitelizando a lesão e promovendo a cura pelo estímulo à proliferação e à migração de células epiteliais e aumento de síntese protéica. Como o epitélio lesado pode secretar TGF β , que pode inibir o processo de reparação epitelial, o balanço entre EGF e TGF β determina potencialmente o estado de reparação epitelial. O EGF pode atuar como um fator angiogênico, estimulando a síntese de DNA pelas células endoteliais, assim como sua migração e proliferação (figura 2)⁹.

Espessamento da membrana basal

A membrana basal epitelial é composta por várias camadas: a lâmina basal e a lâmina *reticularis*.

Na asma ocorre o espessamento da membrana basal subepitelial (lâmina *reticularis*). A grande expressão de TGF- β , que são proteínas produzidas pelo epitélio, pelos fibroblastos, pelos eosinófilos e pelos macrófagos das vias aéreas estimula a produção de proteínas pelos fibroblastos: colágenos I e III, fibronectina, vitronectina, tenascina e proteoglicanos¹⁰.

A expressão do gen do colágeno origina-se dos miofibroblastos, que formam uma rede especializada abaixo da lâmina *reticularis*. O espessamento da lâmina *reticularis* mostra correlação positiva com hiper-responsividade brônquica, com a frequência das crises de asma e com o número de fibroblastos e de miofibroblastos adjacentes¹¹. A deposição de colágeno é um marcador em potencial do processo de remodelamento, fato observado em fragmentos de biópsias endobrônquicas de grandes vias aéreas de asmáticos em geral.

O espessamento da membrana *reticularis* ocorre precocemente no processo da asma, mesmo antes do diagnóstico¹². Saglani et al demonstraram que o espessamento da membrana *reticularis* não é observado em crianças sintomáticas com obstrução reversível ao fluxo aéreo, até os 24 meses de vida¹³. Entretanto, o espessamento é significativo em crianças mais velhas, de 6 a 16 anos, com asma grave, comparadas a crianças sem asma (e mesmo comparadas a adultos saudáveis, sem asma)¹². Há estudos demonstrando que a quantidade de deposição de colágeno na submucosa é proporcional à gravidade da asma, enquanto que outros discordam^{14,15}. A mesma discrepância de achados se observa em relação à associação entre espessamento de membrana basal subepitelial e gravidade da asma. Estas diferenças devem ser devidas ao número de amostras obtidas nos estudos, assim como aos métodos de processamento dos fragmentos biopsiados e a amostragem populacional obtida.

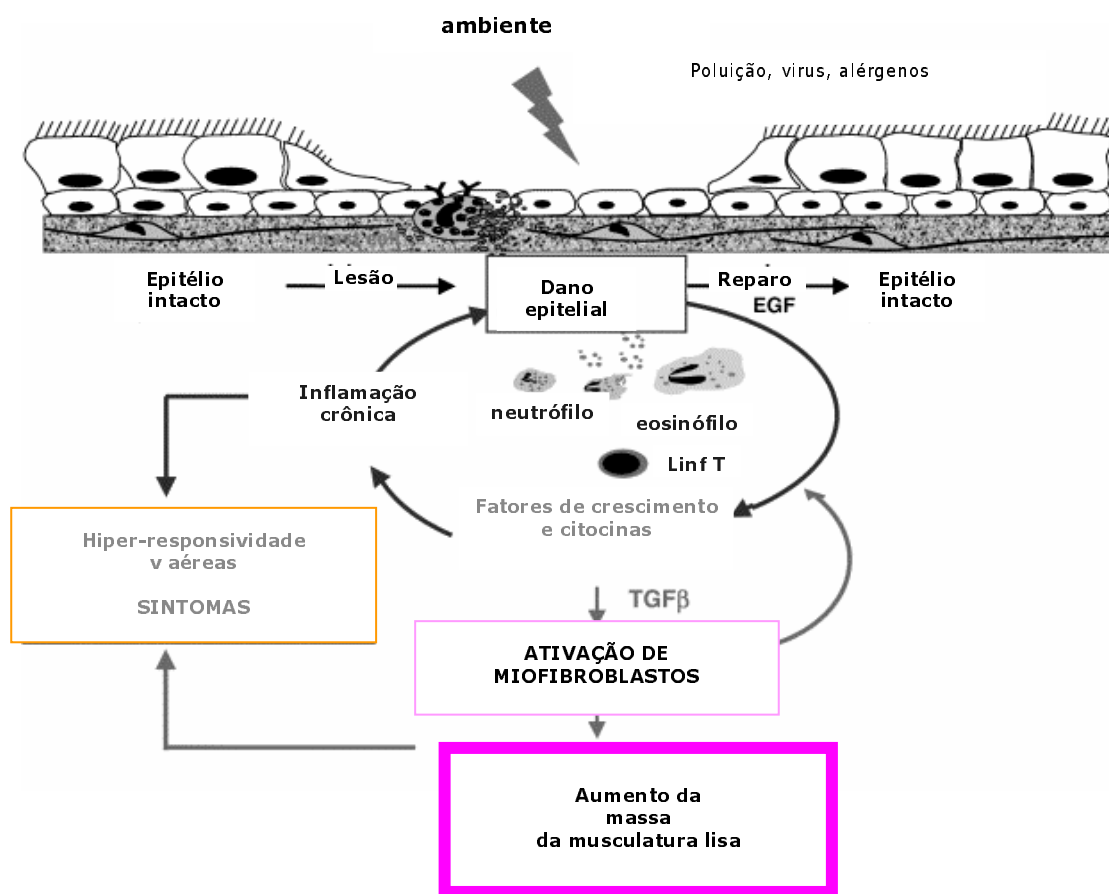


Figura 2 - Modelo de interação entre agentes ambientais e o epitélio na asma. A susceptibilidade a agentes oxidantes do ambiente causa lesões epiteliais com conseqüente resposta de reparação envolvendo a liberação de mediadores. Por outro lado, a liberação de oxidantes endógenos por células inflamatórias causa mais lesão epitelial, resultando em estado crônico de lesão tecidual que mantém o ambiente propício para um processo de inflamação persistente e de remodelamento tecidual. Adaptado de DAVIES et al, 2002⁹

Matriz extracelular (ECM)

As células do tecido conectivo produzem e secretam macromoléculas que preenchem o espaço extracelular da submucosa. As macromoléculas que constituem a ECM são secretadas localmente pelas células presentes. As moléculas que compreendem a ECM consistem de proteínas fibrosas (colágeno, elastina) e de proteínas estruturais (fibronectina e laminina), embebidas por gel polissacarídico contendo ácido hialurônico¹⁶.

Muitas proteases podem clivar as moléculas da ECM. A família das metaloproteinasas (MMPs) e seus inibidores participam do *turnover* fisiológico da EMC. Há várias subclasses de MMPs, como as collagenases, as gelatinases e outras. São capazes de degradar muitas proteínas como o colágeno, a fibronectina, a laminina, os proteoglicanos e a elastina. As MMPs são secretadas em forma latente, como proenzimas inativas, e são ativadas sob condições fisiológicas. A MMP-9 é considerada a MMP mais importante no fluido de lavagem broncoalveolar (BAL) e também em fragmentos de biópsia de brônquios de asmáticos^{17,18}. MMP-9 é uma collagenase que cliva o colágeno tipo IV, o qual mantém a estrutura da membrana basal das vias aéreas. Em não-asmáticos, a MMP-9 é cosecretada com TIM-1, na proporção de 1:1. Em asmáticos estáveis há uma proporção de TIM sobre MMP-9 (6:1)^{18,19}. Por outro lado, um excesso de MMP-9 é encontrado em fluidos BAL de pacientes com asma fora de controle ou durante exa-

cerbações graves. A atividade proteolítica das MMPs é controlada por inibidores fisiológicos endógenos como os TIMPs²⁰. Foram caracterizados quatro membros da família TIMP e os tipos 1 e 2 são capazes de inibir as atividades das MMPs e estabelecer equilíbrio entre a deposição de ECM e sua degradação. Os TGF- β atuam também diminuindo a síntese de MMPs e aumentam a síntese dos inibidores destas enzimas, como o TIMP-1²¹.

A falta de coordenação entre a expressão de proteinasas e seus inibidores geram desequilíbrio na degradação tecidual, exercendo papel no remodelamento tecidual em doenças como a asma.

Há outras proteases e seus respectivos inibidores sendo liberados nas vias aéreas. Em particular, a elastase livre é encontrada no escarro de asmáticos e observa-se correlação direta entre seus níveis e baixos valores de parâmetros espirométricos, como o VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo)²². O desbalanço entre a elastase e seu inibidor, a $\alpha 1$ antitripsina, leva à degradação dos componentes da ECM e das fibras elásticas, contribuindo para maior gravidade da asma.

ADAM-33 e remodelamento

Há evidências do envolvimento de fatores genéticos no estabelecimento dos fenótipos da asma. Estudo amplo de genoma, com asmáticos americanos e ingleses, identificou um locus gênico e este grupo de proteínas é conhecido co-

mo superfamília ADAM. A *Disintegrin and Metalloprotease 33* (ADAM33) consiste em um membro dessa superfamília que compreende um subgrupo de metaloproteínas dependente de zinco²³. ADAM-33 é preferencialmente expresso em musculatura lisa, em miofibroblastos e em fibroblastos mas não em células epiteliais, em células T ou em leucócitos. A expressão seletiva de ADAM33 nas células do mesênquima e a forte associação com asma e com hiper-responsividade brônquica (BHR)²⁴ sugerem que alterações na atividade de ADAM33 pode acarretar anormalidades na função de células musculares lisas e de fibroblastos das vias aéreas.

Estudos recentes sugerem que mutações no ADAM33 podem predispor a alterações na função pulmonar na primeira infância. Os polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) de ADAM33 correlacionaram com a função pulmonar medida aos três anos, em estudo de coorte de crianças em Manchester, UK (Estudo MAAS)²⁵. Os dados obtidos sugerem que uma função pulmonar alterada no início da vida é em parte geneticamente determinada, envolvendo ADAM33, e podendo aumentar o risco de asma crônica. Há estudos associando os polimorfismos de ADAM33 com a taxa de declínio de função pulmonar associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Estes dados associados a trabalhos realizados em crianças pequenas, sugerem que ADAM33 poderia ser um gen de susceptibilidade para o crescimento pulmonar e reparação e não apenas associado à asma.

Embora o processo de remodelamento desenvolva-se em paralelo ao processo inflamatório, biópsias de vias aéreas em crianças tem evidenciado reestruturação tecidual até quatro anos antes do aparecimento dos sintomas. Isto indica que o remodelamento inicia-se precocemente e pode ser um pré-requisito para o estabelecimento da inflamação persistente²⁶. Baseados nestas evidências, surge a suspeita de que o processo de remodelamento possa ser um evento primário na história natural da asma. Permanecem então muitas dúvidas sobre o processo de remodelamento: Quais são os indicadores precoces? Ocorre após quanto tempo da instalação do processo inflamatório? É reversível com a terapêutica convencional?

Impacto do tratamento no remodelamento

O impacto do tratamento com drogas antiinflamatórias é controverso.

Esteróides

Embora alguns estudos apontem parcial reversão do remodelamento com o uso crônico e prolongado de corticóides, a maior parte não confirma tais achados.

Os esteróides controlam o processo inflamatório na asma, levando a progressiva melhora da função pulmonar ao longo do uso. O tratamento com esteróides leva a rápida melhora na reatividade brônquica à histamina e à metacolina, explicada pela atuação da droga no processo inflamatório e não no remodelamento brônquico^{27,28}.

Os corticóides inalados causam redução no infiltrado celular, observado em fragmentos de biópsia brônquica e melhoram a morfologia epitelial²⁹, no entanto, pouco se sabe sobre os efeitos dos esteróides na produção de colágeno pelos fibroblastos, nas vias aéreas dos asmáticos. Alguns estudos têm mostrado que esteróides inalados são capazes de reverter a deposição de colágeno nas vias aéreas e de reduzir o espessamento da membrana basal subepitelial^{30,31}, mas outros estudos não confirmam estes achados^{32,33}. Uma crítica para a maioria dos estudos é o uso da droga por períodos relativamente curtos de tratamento e as doses baixas de esteróides inalatórios utilizados.

Beta-2 agonistas

Os beta-2 agonistas atuam pela ligação a seu receptor beta-2 adrenérgico, um receptor transmembrana que se liga às proteínas G. A ativação do receptor aumenta o AMPc intracelular que, diminuindo o cálcio intracelular, leva ao relaxamento da musculatura lisa³⁴. Enquanto que os beta-2 agonistas são primariamente considerados simplesmente broncodilatadores, há especulações de que a estimulação prolongada do receptor possa influir na inflamação e no remodelamento, na asma no entanto, há poucas evidências de efeito *in vivo* no remodelamento, com o uso de beta-2 agonistas usados como monoterapia na asma. As drogas broncodilatadoras melhoram a função pulmonar mas seus efeitos são limitados à duração de ação da droga nas vias aéreas. A interrupção do tratamento leva a rápido declínio na função pulmonar, indicando que esses efeitos protetores são devidos ao antagonismo funcional da broncoconstrição.

Teofilinas

A teofilina tem sido usada por décadas como broncodilatador e com ação estimulante respiratória. Assim como com os beta-2 agonistas, os efeitos da teofilina na função pulmonar e na BHR são limitados a seu uso. Reconhecem-se efeitos antiinflamatórios da teofilina, utilizada em concentrações terapêuticamente relevantes³⁵. Há também estudos sugerindo sua habilidade na inibição da proliferação de fibroblastos³⁶. Apesar de serem muitas as evidências de sua atuação antiinflamatória na asma, não há estudos longos e bem desenhados em relação a seus efeitos no remodelamento das vias aéreas.

Cromonas

Há dúvidas a respeito da real atuação das cromonas no processo inflamatório alérgico. Há hipóteses de sua ação estabilizando a membrana de mastócitos e conseqüentemente inibindo a liberação de mediadores. Talvez a sua interação com nervos sensoriais ou outras células inflamatórias seja mais importante. Apesar das modestas evidências de seus efeitos antiinflamatórios, não há estudos comprovando a atuação das cromonas no processo de remodelamento das vias aéreas.

Modificadores de leucotrienos

Devido ao pouco tempo de uso na prática clínica, não há estudos sobre os efeitos dos leucotrienos no processo de remodelamento de vias aéreas.

Conclusões

O processo inflamatório na asma, *per si*, não explica todos os eventos que conduzem ao declínio acelerado da função pulmonar ao longo dos anos³⁷ e a alterações estruturais, pobremente responsivas aos corticóides. Devido a suas múltiplas atividades biológicas, as células do epitélio brônquico e os fibroblastos parecem estar profundamente envolvidos na patogênese das doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas, como a asma³⁸⁻⁴⁰. Nos últimos anos, têm sido crescentes os conhecimentos sobre a importância do remodelamento e dos mecanismos pelos quais ele ocorre. Entretanto, embora esteja claro que o remodelamento corre em paralelo com os mecanismos inflamatórios da asma, há muitos pontos ainda obscuros devido às dificuldades práticas de mensuração do remodelamento.

Esta nova maneira de encarar a asma crônica torna-se a base para o aprimoramento de novas estratégias terapêuticas que possam diminuir, reverter ou prevenir o processo de remodelamento das vias aéreas.

Referências

1. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Resp Dis* 1989;139:806-17.
2. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:1745-53.
3. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47:3-11.
4. Ko FWS, Diba C, Roth M, McKay K, Johnson PRA, Salome C et al. A Comparison of Airway and Serum Matrix Metalloproteinase-9 Activity Among Normal Subjects, Asthmatic Patients, and Patients With Asthmatic Mucus Hypersecretion. *Chest* 2005;127(6):1919-27.
5. Busse W, Banks-Schlegel S, Noel P, Ortega H, Taggart V, Elias J. Future research directions in asthma: an NHLBI Working Group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:683-690.
6. Vignola AM, Chiappara G, Gagliardo R. Apoptosis and airway inflammation in asthma. *Apoptosis* 2000; 5:473-85.
7. Bucchieri F., Puddicombe S.M., Lordan J.L., Richter A., Buchanan D., Wilson S.J. et al. Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27(2):179-185
8. Richter A., Puddicombe S.M., Lordan J.L., Bucchieri F., Wilson S.J., Djukanovic R. et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25(3): 385-391
9. Davies DE, Holgate ST. Asthma: the importance of epithelial mesenchymal communication in pathogenesis. *Inflammation and the airway epithelium in asthma. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2002;34(12):1520-26.
10. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J* 1994;8:854-61.
11. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
12. Payne DNR, Rogers AV, Ádelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 78-82.
13. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg PL, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Absence of reticular basement membrane thickening in symptomatic infants with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A265.
14. Wilson, J. W., X. Li. The measurement of reticular basement membrane and submucosal collagen in the asthmatic airway. *Clin. Exp. Allergy* 1997;27: 363-371.
15. Godfrey, R. W. A., S. Lorimer, S. Majumdar, E. Adelroth, P. W. Johnston, A. V. Rogers, et al. Airway and lung elastic fiber is not reduced in asthma nor in asthmatics following corticosteroid treatment. *Eur. Respir. J.* 1995;8: 922-927.
16. Mautino G, Capony F, Bousquet J. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3):530-2.
17. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J, Shimojo J, Isogai S. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:783-8.
18. Mautino G, Henriquet C, Jaffuel D, Bousquet J, Capony F. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in BAL fluid from asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 60:324-30.
19. Vignola A, Riccobono L, Mirabella A. Sputum TIMP-1 to MMP-9 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1945-50.
20. Shapiro SD, Senior RM. Matrix metalloproteinases: matrix degradation and more. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1100-2.
21. Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Transforming growth factor-beta regulation of collagenase, 72 kDa-progelatinase, TIMP and PAI-1 expression in rat bone cell populations and human fibroblasts. *Connect Tissue Res* 1989;20:289-94.
22. Vignola AM, Kips J, Bousquet J. Tissue remodeling as a feature of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1041-53.
23. Holgate ST, Davies DE, Rorke S, Cakebread J, Murphy G, Powell RM et al. ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27(1):23-4.
24. Van Eerdewegh P., Little R.D., Dupuis J., Del Mastro R.G., Falls K., Simon J., et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness, *Nature* 2002;418:426-430.
25. John S., Jury F.A.C., Holloway J., Woodcock A., Cakebread J., Lowe L., et al. ADAM33 polymorphisms predict early-life lung function: a population based cohort study, *Am J Hum Genet* 2003;73 (5):209 A37.
26. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airway remodeling in asthma: New insights. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):215-25.
27. Haahela T, Jarvinen M, Kava T, Kirsti Kiviranta, Sirkka Koskinen, Kaarina Lehtonen et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92
28. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:669-74
29. Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:423-7.
30. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):356-63.
31. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1864-71
32. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1988; 1: 883-889
33. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-9.
34. Hakonarson H, Grunstein M. Regulation of second messengers associated with airway smooth muscle contraction and relaxation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:115-22
35. Rabe KF, Dent G. Theophylline and airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 3):35-41
36. Levi-Schaffer F, Touitou E. Xanthines inhibit 3T3 fibroblast proliferation. *Skin Pharmacol* 1991;4:286-90
37. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-1200.
38. Knight D. Epithelium-fibroblast interaction in response to airway inflammation. *Immunol Cell Biol* 2001;79:160-4.
39. McGowan SE. Extracellular matrix and the regulation of lung development and repair. *FASEB J* 1992; 6:2895-04.
40. Shoji S, Rickard KA, Ertl RF, Robbins RA, Linder J, Rennard SI. Bronchial epithelial cells produce lung fibroblast chemotactic factors: fibronectin. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1989;1:13-20.

Correspondência:
 Maria Candida Faria Rizzo
 Hospital Menino Jesus.
 Rua dos Ingleses, 258 - Bela Vista
 01329-902 - São Paulo - SP
 Fone: 0XX-11-3253.5200