



Asma e DPOC: está na hora de mudar conceitos e o foco do tratamento

Asthma and COPD: it is time to change concepts and treatment targets

Hisbello S. Campos¹, Celso E. Ungier²

RESUMO

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) compõem um grupo de doenças respiratórias obstrutivas crônicas nas quais as disfunções refletem múltiplos processos inflamatórios do trato respiratório. Os mecanismos patogênicos envolvidos em ambas são influenciados por uma interação entre redes genéticas contendo genes alterados (polimorfismos), estímulos ambientais, biológicos ou físicos, e a população de microrganismos que habita nosso corpo (microbioma). Aparentemente, parte dos polimorfismos genéticos envolvidos são comuns a ambas, justificando algumas semelhanças observadas entre elas. Atualmente, os esquemas medicamentosos usados no tratamento de ambas são compostos, basicamente, por broncodilatadores e corticosteroides inalatórios. Estas classes farmacológicas são efetivas apenas sobre parte dos processos patogênicos envolvidos, o que pode justificar as taxas inadequadas de sucesso terapêutico. O progresso na compreensão dos fatores envolvidos na gênese das alterações no comportamento celular do trato respiratório vem apontando novos alvos terapêuticos, o que vem impulsionando estudos visando o desenvolvimento de fármacos potencialmente mais efetivos.

Descritores: Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, bases genéticas, microbioma, biomarcadores.

ABSTRACT

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comprise a group of chronic obstructive respiratory diseases in which the dysfunctions reflect multiple inflammatory processes of the respiratory tract. The pathogenetic mechanisms involved in the two conditions are influenced by an interaction between genetic networks containing altered genes (polymorphisms), environmental, biological or physical stimuli, and the population of microorganisms that inhabit our body (microbiome). Apparently, part of the genetic polymorphisms involved are common to both asthma and COPD, justifying some similarities between the conditions. Currently, the drug regimens used in the treatment of the two diseases are basically composed of inhaled bronchodilators and corticosteroids. These pharmacological classes are effective against only a part of the pathogenic processes involved, which may justify the inappropriate rates of therapeutic success. An improved understanding of the factors involved in the genesis of altered cell behavior in the respiratory tract has been pointing to new therapeutic targets, driving studies aimed at the development of potentially more effective drugs.

Keywords: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, genetic basis, microbiome, biomarkers.

Introdução

A base do tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) repousa sobre broncodilatadores (BD) e glicocorticosteroides inalatórios (GCSI). Na asma, os GCSI são mais importantes; na DPOC, os BD têm maior valor. Entretanto, os BD constituem tratamento quase puramente sintomático, enquanto os GCSI, mesmo quando usados continuamente, têm ação efetiva apenas sobre parte dos

processos inflamatórios das vias aéreas envolvidos na patogênese e sintomatologia de ambas as enfermidades. Como resultado, o controle adequado da disfunção respiratória é alcançado apenas em parte dos pacientes.

O progresso do conhecimento sobre os mecanismos patogênicos envolvidos vem revelando o valor dos polimorfismos genéticos na gênese de ambas

1. Médico do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ, MS. Mestre e Doutor em Pneumologia pela UFRJ.
2. Médico fundador do Serviço de Alergia e Imunologia do Instituto Fernandes Figueira, FIOCRUZ, MS. Professor de Alergia Clínica da Escola Médica de Pós-Graduação da PUC-RJ.

Submetido em: 23/02/2018, aceito em 26/02/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):229-37.

as condições¹. Há indícios de que as redes de genes envolvidas na asma e na DPOC compartilham diversos dos polimorfismos diretamente responsáveis pelo comportamento celular anormal no trato respiratório e pelos múltiplos processos inflamatórios nas vias aéreas. Esses processos compartilham etapas que envolvem as mesmas interleucinas, quimiocinas e outras citocinas, gerando as semelhanças nas apresentações clínicas e respostas terapêuticas na asma e na DPOC².

Provavelmente, o avanço no conhecimento sobre o genoma humano permitirá a identificação dos polimorfismos genéticos responsáveis pelas alterações no trato respiratório dos portadores dessas disfunções respiratórias obstrutivas crônicas. Ao mesmo tempo, os estudos sobre os mecanismos patogênicos envolvidos devem levar à identificação de biomarcadores potencialmente capazes de indicar o local, o mecanismo e o momento ideais de atuação dos medicamentos.

No caminho para identificar fármacos efetivos sobre etapas da patogenia ainda intocadas pelos medicamentos atuais, é importante desvendar o real papel das redes genéticas envolvidas e o de outros personagens recentemente identificados como coindutores das disfunções, como, por exemplo, os microRNAs (miRNA) e o microbioma pulmonar. Certamente, o esclarecimento dos mecanismos interativos entre os diversos agentes envolvidos na patogenia das doenças respiratórias obstrutivas crônicas (DROC), identificará biomarcadores que apontem os alvos terapêuticos importantes e o mecanismo de ação ideal para cada medicamento a ser incorporado ao arsenal terapêutico. Provavelmente, fármacos com perfil diferenciado alcançariam resultados melhores se, em vez de antagonizar alterações anatomopatológicas e disfunções estabelecidas, agissem nas etapas iniciais do processo de adoecimento, antagonizando ou inibindo sequências de processos lesivos. Com essa nova perspectiva terapêutica, que prevê substituir a abordagem "genérica", com BD e GCSi, por outra específica, personalizada, talvez preventiva, é possível que as taxas de sucesso terapêutico atinjam os níveis desejados. É importante que a nova abordagem terapêutica integre conhecimentos sobre os mecanismos patogênicos, com fundamentos da farmacogenética. Nesse ponto, a contribuição dos estudos farmacogenômicos será fundamental para a descoberta de alvos terapêuticos individualizados. Apenas com a instituição de "tratamentos personalizados", empregando esquemas terapêuticos balizados

pela disfunção genética e pelo mecanismo patogênico subjacente, poder-se-á oferecer aos portadores de asma e/ou DPOC uma chance de controlar adequadamente seus problemas respiratórios³.

Neste artigo, são comentados o papel das redes genéticas, do miRNA e do microbioma na patogenia da asma e da DPOC. O papel de biomarcadores que permitam indicar a abordagem terapêutica mais adequada em cada paciente e em cada situação é ressaltado. Finalmente, são abordadas as perspectivas terapêuticas inovadoras que visam mais do que antagonizar alterações anatomopatológicas estabelecidas.

Novos personagens na patogenia das doenças respiratórias obstrutivas crônicas

Inicialmente, a asma era uma doença alérgica, e a DPOC resultante da inalação de produtos da queima do tabaco. A asma seria uma alteração inflamatória alérgica das vias aéreas capitaneada pelo linfócito Th2. Essa célula, ativada pela inalação de alérgenos, modularia a ação de mastócitos e eosinófilos através de diferentes citocinas, gerando inflamação das vias aéreas e broncoespasmo episódico. A DPOC, por sua vez, resultaria de um processo inflamatório progressivo e irreversível, desencadeado pela inalação crônica de fumaça do tabaco e capitaneado pelos linfócitos Th1 e T CD8+. Nesse processo, os macrófagos e os neutrófilos seriam os grandes vilões, diretamente ligados às alterações anatomopatológicas observadas: inflamação da parede brônquica e destruição dos septos interalveolares.

Com a evolução do conhecimento sobre a patogenia de ambas, essa visão compartimentada vem sendo substituída por outra mais abrangente, que inclui muitos outros personagens. No contexto atual, diferentes classes e subclasses de linfócitos T interagem com todas as células presentes no trato respiratório – células epiteliais brônquicas, células musculares lisas, fibras colágenas e neurais, células apresentadoras de antígenos (APC), mastócitos, eosinófilos, neutrófilos e macrófagos, tanto na asma como na DPOC. O processo de ativação e modulação dessa grande rede celular envolve um grande número de citocinas (interleucinas, quimiocinas e outras) e fatores de transcrição, gerando diferentes modelos de processos inflamatórios que variam ou se superpõem ao longo do tempo. Nesse cenário, as quimiocinas, que fazem parte de uma família especializada de citocinas, organizam a migração e ativação dos leu-

cócitos no processo inflamatório, o que resulta numa grande gama de distúrbios funcionais, apresentações clínicas e respostas terapêuticas, representam alvos terapêuticos importantes.

Nessa nova perspectiva, a asma e a DPOC formariam um grande grupo de DROC. Nele, as formas “clássicas” da asma e da DPOC estariam nas extremidades e, entre elas, todas as suas nuances anatomopatológicas, clínicas e funcionais observadas no cotidiano da prática clínica. Vale a pena ressaltar que essa hipótese de um grande espectro de doenças respiratórias obstrutivas, no qual fatores genéticos e ambientais direcionariam para a asma ou para a DPOC, foi sugerida por Orié e seu grupo no início da década de 60 (hipótese holandesa)⁴. Provavelmente, tanto as semelhanças como as diferenças entre a asma e a DPOC seriam produtos também da diversidade das redes genéticas envolvidas. De forma alguma, essa perspectiva de um grande espectro de DROC significa que asma e DPOC seriam apresentações distintas de um mesmo problema. Inegavelmente, são doenças diferentes, com aspectos anatomopatológicos distintos. Mesmo sob uma sigla única, DPOC, bronquite crônica e enfisema pulmonar são doenças distintas, com apresentações anatomopatológicas, clínicas e funcionais diferentes, assim como a abordagem terapêutica adequada difere em cada uma.

Nesse cenário, outros personagens vêm surgindo. No campo dos fatores genéticos envolvidos na patogenia das DROC, os polimorfismos e os microRNAs (miRNA) vêm despontando como participantes importantes. Provavelmente podem vir a ser usados tanto como biomarcadores diagnósticos e terapêuticos, indicando o mecanismo patogênico determinante da disfunção e a melhor opção terapêutica para o paciente em determinado momento, como podem vir a ser agentes específicos contra alvos terapêuticos selecionados, podendo passar a ser instrumentos valiosos para alcançarmos a medicina personalizada na área das DROC^{5,6}. O microbioma das vias aéreas parece ser outro ator importante na patogenia das DROC. Entretanto, por sofrer a intervenção de diferentes fatores, como o uso indiscriminado e inadequado de antibióticos, seu valor como biomarcador ainda está por ser definido⁷.

É provável que a progressão do conhecimento sobre o papel e o valor desses novos personagens na patogenia das DROC levará à geração de novos testes diagnósticos que permitirão identificar alvos terapêuticos capazes de inibir ou antagonizar as etapas iniciais dos processos patológicos. A partir daí,

poder-se-á chegar ao desenvolvimento de novos medicamentos efetivos sobre aqueles alvos. Finalmente, considerando a dinâmica dos mecanismos patogênicos, parece improvável que os esquemas terapêuticos futuros sejam “estáticos” como os atuais. Possivelmente, serão apoiados em biomarcadores que apontem as variações temporais dos diversos mecanismos patogênicos e a consequente mudança do alvo terapêutico. Esse é o caminho para se chegar à Medicina Personalizada e de Precisão no tratamento das DROC e alcançar melhores taxas de sucesso terapêutico.

Bases genéticas da asma e da DPOC

As bases genéticas da asma e da DPOC ficam aparentes quando se observa o traço familiar evidente da asma e a ausência de DPOC na maior parte dos fumantes ou daqueles expostos a produtos da queima de biomassa⁸. Estudos recentes vêm, gradativamente, identificando a complexa rede genética responsável pelas alterações comportamentais das células estruturais e funcionais do trato respiratório que geram as alterações anatomopatológicas e disfunções observadas na asma e na DPOC^{9,10}.

A associação entre fatores genéticos e ambientais, e o microbioma, na patogênese das DROC, é indiscutível. Exposições maternas durante a gravidez, tipo de parto, amamentação ou uso de fórmulas na alimentação do recém-nato, infecções respiratórias e uso de antibióticos na infância e exposições ambientais atuam sobre o pulmão geneticamente pré-determinado, modulando o risco de desenvolvimento da asma e da DPOC¹¹⁻¹⁴. O risco de asma em uma criança na qual um dos pais seja asmático é de cerca de 25%. Se ambos os pais forem asmáticos, o risco dobra. Apontando para a importância da interface base genética/meio ambiente, o risco em gêmeos monozigóticos (75%) é maior que em dizigóticos, mas não é 100%¹⁵. A ligação entre a exposição ambiental e as alterações anatomopatológicas e funcionais pode levar às modificações epigenéticas envolvidas. O mecanismo epigenético principal envolve a metilação do DNA e a modificação das histonas, causando ativação ou repressão de genes e levando ao desenvolvimento de inflamação crônica no trato respiratório, através da modulação da expressão de citocinas e da ativação de genes pró-inflamatórios. O dano no DNA também é um fator genético relevante na patogenia das DROC. Diversos fatores, tanto endógenos (radicais livres, compostos reativos resultantes de processos meta-

bólicos, erros na replicação/recombinação do DNA) como exógenos (tabagismo, radiações ionizantes e produtos químicos), colocam em risco a integridade do DNA. A resposta do DNA a esses fatores lesivos (*DNA damage response* – DDR) está envolvida em processos de envelhecimento e de morte celular (apoptose), na carcinogênese e na inflamação crônica presente nas DROC¹⁶⁻¹⁸.

A lista de genes que vêm sendo associados à asma comporta mais de uma centena e continua crescendo. Entretanto, (a) nem sempre os resultados de um estudo são replicados em outros, reduzindo o número de genes potencialmente causais; (b) alguns genes selecionados parecem ser importantes apenas em subgrupos de asmáticos, e (c) alguns genes são expressos apenas em determinadas condições ambientais (crianças expostas a gatos ou ao fumo passivo nos primeiros anos de vida, por exemplo). De modo geral, os genes candidatos são divididos em três categorias: (1) relacionados ao funcionamento do sistema imune; (2) relacionados à estrutura, mecanismos moleculares e função da mucosa respiratória; e (3) relacionados à função pulmonar e à expressão da DROC. Dentre os genes que vêm sendo apontados como envolvidos na patogenia da asma, destaca-se o ADAM33 (*A Desintegrin And Metalloproteinase 33*), localizado no cromossomo 20q13 e expresso nas células musculares lisas do brônquio e nos fibroblastos pulmonares. Aparentemente, está ligado à hiper-responsividade brônquica (HRB), ao remodelamento brônquico, à progressão da doença e, também, à DPOC¹⁹. Um grande estudo multinacional recente, compreendendo mais de 100 centros em todo o mundo (Estudo Gabriel) e avaliando mais de 10 mil asmáticos e mais de 16 mil controles, buscou testar associações entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) e asma. Globalmente, indicou que 38% de todos os casos de asma de início na infância seriam atribuíveis a uma associação de genes²⁰.

A gênese da DPOC também é influenciada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A interação de produtos inaláveis resultantes da queima de biomassa ou da folha do tabaco com o trato respiratório geneticamente predisposto talvez seja o principal fator causal da DPOC. A deficiência da alfa-1-antitripsina ($\alpha 1$ AT), codificada pelo gene SERPINA1, foi a primeira alteração genética descrita comprovadamente associada à DPOC²¹. Desde então, pesquisas vêm apontando outras alterações genéticas potencialmente responsáveis por alterações observadas na DPOC. Nessa linha de estudos, a heterogeneidade

das populações estudadas e outros fatores, como intensidade do tabagismo, da poluição aérea e da exposição a outros fatores de risco, são complicadores importantes na análise dos resultados.

Associações genéticas comuns envolvidas na patogenia da asma e da DPOC foram identificadas, o que pode justificar algumas semelhanças entre elas. Como exemplo, aparentemente, os genes ADRB2, GSTM1, GSTP1, IL13, TGFB1 e ADAM33 estão envolvidos na patogenia de ambas. É provável que a base genética comum seja o fator determinante das semelhanças em parte dos mecanismos imunomodulados e nos diferentes processos moleculares envolvendo as células estruturais e funcionais do trato respiratório envolvidos na patogenia de ambas²². Há indícios de que as variações genéticas funcionem de modo articulado, de forma que nenhum gene isolado possa representar risco único. Estudo sistemático identificou uma grande rede genética envolvida nas alterações observadas na asma e na DPOC, na qual 229 genes eram comuns a ambas as doenças, 190 eram únicos na asma, e 91 na DPOC. Dentre as redes associadas a esses grupos de genes, cinco estavam significativamente associadas ao risco de asma e DPOC²³. A introdução do conceito de rede genética e de seu valor na determinação dos riscos para determinadas doenças vem mudando as tecnologias de estudo sobre as bases genéticas de diversas morbidades. Nesse conceito, em doenças nas quais muitas variações genéticas se conjugam numa mesma rede para determinar padrões anormais e explicam apenas partes menores dos riscos associados, a unidade passa a ser a rede, e não o gene isoladamente.

O remodelamento das vias aéreas, responsável pela perda acentuada da função pulmonar e pela resposta reduzida aos BD, é uma alteração observada tanto na asma como na DPOC que pode ser considerado um exemplo da interação de células estruturais com comportamento geneticamente alterado, que pode ser expresso ainda na infância. No processo de remodelamento, a ação conjunta e interativa das células do epitélio brônquico, dos miofibroblastos subepiteliais, das fibras colágenas e das células musculares lisas, visando o reparo da via aérea lesada pelos múltiplos processos inflamatórios, geram uma estrutura brônquica diferente da original. O processo de reparo é dinâmico e interativo, direcionado pela participação e comunicação intercelular das células residentes através de citocinas. Essas últimas podem interagir diretamente ou indiretamente via regulação da expressão genética²⁴.

Recentemente, uma “nova” síndrome - Síndrome de sobreposição da asma e DPOC (*Asthma-COPD overlap syndrome* - ACO) – surgiu no cenário. Como as taxas de prevalência da asma e da DPOC não são baixas, a chance matemática de ambas as condições coexistirem num mesmo indivíduo é significativa. Entretanto, considerando o conhecimento sobre bases genéticas comuns a ambas e a variação documentada na interação de genes de diferentes redes genéticas envolvidas na determinação de ambas, pode-se imaginar que parte dos pacientes rotulados como portadores de ACO sejam apenas portadores de outras formas clínicas de disfunção respiratória obstrutiva crônica, nas quais há um balanço geneticamente determinado entre os mecanismos patogênicos e disfunções ventilatórias próprios da asma e da DPOC, gerando nuances clínicas e funcionais respiratórias responsáveis pelas diferenças observadas nas apresentações de ambas²⁵.

MicroRNA na patogenia das doenças respiratórias obstrutivas crônicas

Há pouco mais de uma década, um novo personagem foi inserido na patogenia de algumas doenças respiratórias, o microRNA (miRNA). Essas pequenas moléculas de RNA não codificadoras são uma classe de reguladores pós-transcricionais que interferem em todos os processos celulares, fisiológicos ou patológicos. Os miRNA humanos compõem um sistema que regula mais de 60% dos genes codificadores de proteínas na célula humana. Fundamentalmente, são repressores da expressão genética, agindo na etapa pós-transcricional, degradando o RNA mensageiro (miRNA), ou inibindo sua translação. Graças ao tamanho reduzido do seu alvo no RNAm (6-8 nucleotídeos), um único miRNA pode ter efeitos sobre centenas de genes, e um único gene pode ser afetado por muitos miRNA²⁶. A capacidade de o miRNA influenciar a expressão de grande parte do genoma, direcionando a diferenciação das subclasses de linfócitos T e subsequentes processos biológicos, pode explicar seu envolvimento na patogenia de múltiplas doenças, incluindo a asma e a DPOC^{5,27}.

O papel do miRNA na patogenia da asma e da DPOC vem sendo objeto de estudos. Particularmente na forma atópica da asma, alterações na regulação dos miRNAs vêm sendo ligados ao processo patogênico. O direcionamento Th2, o recrutamento de eosinófilos e mastócitos, entre outros processos envolvidos na inflamação do trato respiratório são

modulados por miRNAs. Estudo avaliando marcadores inflamatórios e perfis de miRNA em asmáticos identificou regulações positivas para alguns miRNA (mir143, mir-187, mir-498, mir-874 e mir-896-3p), e negativas para outros (let-7E, mir-18a, mir126, mir-155 e mir-224)²⁸. Dada a grande variedade de genes afetados por muitos miRNAs, é possível que esses últimos possam vir a ser instrumentos úteis na endotipagem de asmáticos. Uma vez que a endotipagem é o processo que permite identificar o mecanismo determinante da disfunção respiratória, podemos supor que esse possa ser um caminho efetivo na identificação da terapia apropriada na asma. Na área da DPOC, estudos demonstram diferenças na expressão de miRNA quando fumantes são comparados a não fumantes. Entre os primeiros, observa-se regulação negativa da expressão de diversos miRNAs. Reforçando a hipótese da participação dos miRNAs na origem da DPOC, foi constatado que a expressão de 70 miRNAs era diferente quando comparados fumantes com DPOC com fumantes saudáveis. Nesse processo iterativo, o papel do miRNA parece ser importante, envolvendo a regulação de diversos atores importantes na patogenia da DPOC, como dos macrófagos alveolares e do TGF- β (citocina pró-fibrótica), por exemplo²⁹. O papel regulatório do comportamento celular e as diferenças na sua expressão, quando comparados em doentes e saudáveis, pode conferir valor não apenas como biomarcadores e/ou agentes terapêuticos, mas também como alvos do tratamento, aos miRNA.

Microbioma na patogenia das doenças respiratórias obstrutivas crônicas

O microbioma é definido como a população total de microrganismos (bactérias, vírus e fungos) no corpo humano, e composto por diferentes microbiotas (população localizada em regiões específicas, como pele, intestino, pulmões, vias aéreas superiores, etc.). Apesar de, proporcionalmente, o número de bactérias no microbioma ser dez vezes maior que o número de células no corpo humano, seu papel funcional ainda não está completamente esclarecido³⁰. Entretanto, alguns conceitos vêm sendo alterados. Até um tempo atrás, o pulmão era considerado um órgão estéril em condições normais. A detecção de microrganismos em seu interior era sinônimo de doença. Essa afirmação vem mudando com a constatação de que uma comunidade de microrganismos habita as vias aéreas inferiores e contribui tanto para a saúde como para a doença, podendo haver uma interface

na qual o microbioma modula o sistema imune³¹. Tal reconhecimento vem impulsionando estudos visando identificar relação entre a colonização microbiana intestinal e das vias aéreas e doenças respiratórias obstrutivas crônicas^{32,33}.

Conforme a hipótese da higiene suspeitava há décadas, hoje sabe-se que, quanto maior a carga de endotoxinas e a diversidade de exposições a microrganismos ambientais na infância, menor o risco de asma e atopia⁴. Aparentemente, diferentes tipos de bactérias estão associados a maior ou menor risco de desenvolvimento da asma. Como exemplo, estudo dinamarquês envolvendo 321 crianças sugeriu que a presença de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *Haemophilus influenzae*, isolados ou associados, na parte inferior da faringe, estava associada a maior taxa de prevalência de asma aos cinco anos de idade³⁴. Apontando para o valor da microbiota intestinal na patogenia da asma, um estudo com 117 crianças mostrou associação entre a presença de *Bacterioides fragilis* e outras bactérias anaeróbicas com maior risco de asma³⁵. Estudos em adultos apontam na mesma direção. Em um deles, foi demonstrada associação entre a diversidade bacteriana na microbiota pulmonar e a gravidade da hiper-responsividade brônquica (HRB)³⁶. Outros estudos também levantam a suspeição de que há maior prevalência de determinadas espécies de bactérias residentes nas vias aéreas de asmáticos, quando comparados a pessoas sem asma³⁷. Segundo os resultados iniciais dos estudos sobre o tema, aparentemente, enquanto a grande diversidade da microbiota está associada a maior risco de asma, colonização com determinadas espécies está associada a maior risco de exacerbação³⁸. Possivelmente, uma vez esclarecido o valor do microbioma na gênese da asma, pode ser que passemos a avaliar o emprego de antibióticos precocemente como “profiláticos” ou como “moduladores” de determinadas formas de asma.

Na DPOC, colonizações crônicas ou agudas por microrganismos sempre foram associadas à cronificação de sintomas ou a exacerbações infecciosas. Estudos tradicionais sempre mostraram grande variação entre as espécies bacterianas nas vias aéreas e a magnitude da infecção. Recentemente, a microbiota pulmonar vem sendo incluída no grupo dos responsáveis pelas disfunções observadas na DPOC, junto com células inflamatórias e imunes (Linf T CD4+ e CD8+, Linf B, macrófagos e neutrófilos, entre outras), e não apenas como fator causal de exacerbações³⁹.

Biomarcadores

Dada sua complexidade, as DROC devem ser vistas por diferentes perspectivas. Uma, focando sua gravidade; outra, o grau de atividade, e uma terceira, seu impacto sobre a vida cotidiana. Em cada uma delas, podemos usar diferentes indicadores. Para avaliar a gravidade, dados da espirometria, da gasometria arterial e da capacidade funcional podem ser associados às comorbidades presentes. Na avaliação do grau de atividade da DROC, a velocidade de declínio da função pulmonar pode ser associada à persistência de hábitos prejudiciais (tabagismo, queima de biomassa, sobrepeso, entre outros), à frequência das exacerbações e a marcadores da persistência de processos inflamatórios lesivos. Finalmente, na avaliação do impacto das DROC sobre o cotidiano podem ser usadas escalas relativamente simples (Escala de dispneia do Conselho de Pesquisas Médicas britânico modificada – mMRC; Teste de avaliação da DPOC – CAT), perguntas sobre a atividade física diária ou questionários complexos que avaliem o comprometimento da qualidade de vida (Questionário Saint George, por exemplo). Infelizmente, essas maneiras de “medir a gravidade” da doença não permitem personalizar a abordagem terapêutica, como seria o ideal. Num cenário complexo como o das DROC:

(1) polimorfismos genéticos variados definem diferentes fenótipos, que podem se sobrepor num mesmo indivíduo;

(2) a presença de determinado mecanismo patológico não afasta a presença de outro(s);

(3) há variações ao longo do tempo entre os diferentes processos patogênicos, é fundamental identificar variáveis biológicas (biomarcadores) que apontem os alvos terapêuticos adequados.

Globalmente, biomarcadores são dados mensuráveis que refletem a presença, gravidade, atividade e características de uma doença. Idealmente, ainda incorporariam qualidades preditivas da resposta terapêutica. Diversos produtos podem ser usados como biomarcadores: células, moléculas, genes e produtos genéticos ou biológicos. Embora dotados de menor especificidade, características clínicas ou funcionais que reflitam o processo lesivo em qualquer de suas fases, assim como o prognóstico ou a resposta terapêutica, têm potencial para serem usados como biomarcadores.

Biomarcadores ideais seriam aqueles:

(1) com potencial para identificar o indivíduo suscetível antes que a doença se instale;

- (2) capazes de firmar o diagnóstico numa fase assintomática;
- (3) que possibilitassem a identificação do mecanismo determinístico da doença;
- (4) que apontassem o tratamento mais adequado;
- (5) preditivos da evolução ou da resposta terapêutica.

Os biomarcadores clínicos (idade de início de sintomas, desencadeantes de sintomas, frequência de exacerbações, índice BODE [B: *Body mass index*, O: *airflow Obstruction*, D: *Dyspnea*, E: *Exercise capacity*], entre outros) ou decorrentes de exames complementares rotineiros (parâmetros espirométricos e radiológicos) têm utilidade relativa como preditores de gravidade ou de mortalidade, mas não são indicadores seguros dos processos patológicos nem dos desfechos terapêuticos potenciais. Por outro lado, miRNAs, metabolitos biológicos, concentrações de diferentes moléculas, proteínas ou enzimas, e marcadores de predominância de populações celulares seriam biomarcadores potencialmente úteis, já que poderiam ajudar a diferenciar os mecanismos patológicos subjacentes nas diferentes apresentações e respostas terapêuticas. A identificação de biomarcadores diagnósticos e preditivos, num cenário como o das DROC, no qual diferentes redes genéticas regem processos inflamatórios distintos, é um desafio. Outro tipo de obstáculo potencial é representado pelo possível custo elevado e complexidade envolvidos na detecção dos biomarcadores adequados, o que pode inviabilizar seu emprego em condições de rotina.

A variação inter e intraindividual, e temporal nas apresentações clínicas das DROC, mais marcante na asma, também é um dos grandes obstáculos na identificação de biomarcadores úteis. Particularmente na asma, na qual essas variações são mais marcantes, as citocinas envolvidas nos processos inflamatórios das vias aéreas constituem um grande reservatório potencial de biomarcadores. Provavelmente, a expressão diferenciada de determinada(s) citocina(s) nos diversos estágios da doença, pode fornecer informações importantes. Entretanto, a variação temporal em suas concentrações ao longo das nuances dos processos inflamatórios das vias aéreas, aliada à dificuldade potencial na sua mensuração, representa obstáculo ao seu emprego na rotina clínica. Por outro lado, essa mesma variação na concentração de diversas citocinas faz dos miRNAs biomarcadores potencialmente úteis, dada sua invariabilidade

ao longo do tempo e sua ação sobre mediadores inflamatórios, na regulação da proliferação e diferenciação celular, no estresse oxidativo e outras disfunções presentes nas DROC^{40,41}.

Outras linhas de biomarcadores também vêm sendo pesquisados. Na DPOC, estão sendo estudados marcadores celulares (neutrófilos no escarro e leucócitos circulantes) e de proteínas séricas (fibrinogênio, CC16, SP-D, CCL18, sRAGE, adipocinas e Vitamina D, entre outras). Atualmente, estão em desenvolvimento estudos sobre polimorfismos genéticos relacionados ao tabagismo, à susceptibilidade para DPOC e a subtipos da DPOC. Biomarcadores sanguíneos de alterações genéticas também vêm sendo estudados. A incorporação das ciências ômicas, acompanhada dos progressos na bioengenharia e na genética médica nessa área certamente refletirá na identificação de muitos biomarcadores úteis. *Ômicas (Omics)* foi um neologismo usado para designar uma nova área das Ciências Biológicas que objetiva caracterizar e quantificar conjuntos de moléculas biológicas que se traduzem na estrutura, função e dinâmica de organismos, assim como estudar as respostas moleculares das células a estímulos lesivos e as perturbações dos sistemas funcionais celulares. *Ômica* foi um sufixo idealizado para identificar os diferentes setores das ciências ômicas, tais como *genômica* (estudo dos genes e suas funções), *transcriptômica* (estudo do RNA mensageiro e das transcrições por ele determinadas), *metabolômica* (estudo das moléculas envolvidas no metabolismo celular), *proteômica* (estudo das proteínas geradas pela transcrição definida pelo RNAm e suas funções), *glicômicas* (estudo dos carboidratos celulares e suas funções), *lipômicas* (estudo dos lipídeos celulares e suas funções) e outras. O conjunto das tecnologias ômicas gera um número gigantesco de dados biológicos que requer uma tecnologia da informática especialmente desenhada para agrupá-los e analisá-los, a *bioinformática*. Estudos avaliando transcriptômicos no escarro identificaram 277 genes associados ao grau da obstrução ao fluxo aéreo, 198 genes associados ao enfisema e variantes funcionais potenciais em dois genes localizados nos cromossomos 15 (CHRNA5 e IREB2) e outros no cromossomo 6²³.

Globalmente, os biomarcadores podem ser usados em diferentes níveis. Se a evolução do conhecimento na área da genética permitir manipulações dos polimorfismos, biomarcadores desses polimorfismos serão úteis na abordagem “preventiva” da asma. Do mesmo modo, manipulações do microbioma no início

da vida podem vir a ser agentes de prevenção da asma. Em outro nível, estarão os biomarcadores dos diferentes mecanismos inflamatórios, que indicarão a configuração patogênica da doença em questão e qual etapa do mecanismo patológico deve ser o alvo prioritário do tratamento. Finalmente, o último nível de biomarcadores deve prever a resposta a cada classe de medicamento disponível contra a DPOC, passo fundamental na definição da abordagem terapêutica. Nesse nível, talvez biomarcadores referentes às diversidades no microbioma respiratório também podem vir a ser úteis.

Tratamento personalizado

No dia a dia da prática clínica, as abordagens terapêuticas são definidas em estudos que avaliam os desfechos com o emprego de determinados medicamentos em diferentes situações de doença. Por razões metodológicas ou operacionais, vieses acontecem e são responsáveis pela distância potencial entre os resultados de ensaios terapêuticos controlados e os da prática clínica. Nos ensaios terapêuticos, a seleção da amostra estudada não dá a relevância necessária para indicadores pessoais importantes - sexo, idade, peso, hábitos saudáveis (atividade física aeróbica regular e dieta saudável, p. ex.) ou prejudiciais à saúde (fumo e sobrepeso, p. ex.), comorbidades e antecedentes familiares. Nesses estudos, a escolha de indicadores e o tempo de seguimento na avaliação dos resultados costumam ser ajustados por influências externas – financiamento, recursos e prazos para conclusão. Esse conjunto de fatos costuma ser responsável pela diferença frequentemente observada entre os desfechos alcançados nos estudos e na rotina clínica.

O reconhecimento de que vieses de seleção praticamente inevitáveis em ensaios terapêuticos podem ser responsáveis por falhas terapêuticas quando seus resultados são aplicados na prática clínica, vem fazendo com que propostas como “padronização terapêutica” venham sendo substituídas. Atualmente, buscamos o “tratamento personalizado”. Nessa perspectiva, as informações genéticas permitiriam prever que pacientes responderiam ao tratamento de acordo com o esperado, e quais estariam expostos a risco de efeitos indesejáveis. A seleção do medicamento seria baseada na identificação de genes reguladores de proteínas e enzimas envolvidas no transporte, processamento, metabolização, degradação e eliminação do fármaco. Essas informações, aliadas a outras obtidas através de biomarcadores que apontassem

o(s) alvo(s) terapêutico(s) importantes, formariam a base do tratamento personalizado.

Nesse cenário, provavelmente, a identificação de biomarcadores efetivos será um passo importante para o tratamento realmente personalizado, ou seja, aquele que leva em consideração as interações entre fatores individuais e os mecanismos da doença. A conjugação de elementos capazes de definir os mecanismos determinísticos de processos doentes e sua interação com o organismo humano será fundamental para o processo de decisão clínica. Dessa forma, provavelmente as taxas de sucesso terapêutico serão maiores, e as de toxicidade, menores.

Concluindo, os desfechos atualmente alcançados com os recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis estão longe do ideal. Certamente, a inclusão de novos instrumentos diagnósticos (biomarcadores) promoverá mudanças nas perspectivas com as quais os processos patogênicos envolvidos nas diversas formas de asma e de DPOC são vistos hoje. A compreensão dos finos mecanismos patogênicos resultantes da imbricação de fatores genéticos e alterações funcionais celulares presentes em ambas indicará alvos terapêuticos importantes. A partir daí, a pesquisa de instrumentos terapêuticos será direcionada para a identificação de agentes capazes de interferir na história natural dessas disfunções de modo personalizado. Somente assim, mudaremos o cenário atual, no qual consensos e diretrizes definindo abordagens padronizadas e ignorando as particularidades pessoais e mutáveis ao longo do tempo das disfunções, resultantes das interações genéticas e ambientais, nos mantêm distantes dos preceitos da medicina personalizada.

Referências

1. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1588-94.
2. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
3. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacogenetic and pharmacogenomic considerations of asthma treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(11):1159-67.
4. Postma DS, Weiss ST, van den Berge M, Kerstjens HA, Koppelman GH. Revisiting the Dutch hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):521-9.
5. Stolzenburg LR, Harris A. The role of microRNAs in chronic respiratory disease: recent insights. *Biol Chem.* 2018 Feb;399(3):219-34.
6. Tay HL, Plank M, Collison A, Mattes J, Kumar RK, Foster PS. MicroRNA: potential biomarkers and therapeutic targets for allergic asthma? *Ann Med.* 2014;46(8):633-9.

7. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017;49(4). pii: 1602086.
8. Schamberger AC, Mise N, Meiners S, Eickelberg O. Epigenetic mechanisms in COPD: implications for pathogenesis and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2014;9(6):609-28.
9. Beghé B, Fabbri LM, Contoli M, Papi A. Update in Asthma 2016. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(5):548-57.
10. Allinson JP, Wedzicha JA. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2016. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):414-24.
11. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:481-504.
12. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800.
13. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):14-23.
14. McGeachie MJ. Childhood asthma is a risk factor for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(2):104-9.
15. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):38-48.
16. Balestro E, Baraldo S, Piloni D, Stella GM. Lung tumors, COPD and immune response: is epigenetics the bottom line? *Minerva Med*. 2016;107(6 Suppl 1):1-8.
17. DeVries A, Vercelli D. Epigenetic Mechanisms in Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;Suppl 1:S48-50.
18. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie*. 2012;94(11):2231-41.
19. Harb H, Alashkar Alhamwe B, Garn H, Renz H, Potaczek DP. Recent developments in epigenetics of pediatric asthma. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):754-63.
20. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S. A large-scale consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
21. Bashir A, Shah NN, Hazari YM, Habib M, Bashir S, Hilal N, et al. Novel variants of SERPIN1A gene: Interplay between alpha1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2016;117:139-49.
22. Benton MJ, Lim TK, Ko FWS, Kan-OK, Mak JCW. Year in review 2017: Chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respirology*. 2018 May;23(5):538-45.
23. Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J COPD*. 2013;8:65-78.
24. Pain M, Bermudez O, Lacoste P, Royer PJ, Botturi K, Tissot A, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):118-30.
25. Campos HS. ACO: sobreposição de asma e DPOC ou uma forma intermediária? *PulmãoRJ*. 2017;26:45-50.
26. Leung AKL. The Whereabouts of microRNA Actions: Cytoplasm and Beyond. *Trends Cell Biol*. 2015; 25:601-10.
27. Svitlich OA, Sobolev VV, Gankovskaya LV, Zhigalkina PV, Zverev VV. The role of regulatory RNAs (miRNAs) in asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(2):201-5.
28. Szymczak I, Wiczfinska J, Pawliczak R. Molecular Background of miRNA role in asthma and COPD: an updated insight. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7802521.
29. De Smet EG, Mestdagh P, Vandesompele J et al. Non-coding RNAs in the pathogenesis of COPD. *Thorax*. 2015 Aug;70(8):782-91.
30. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449:804-10.
31. Shukla SD, Budden KF, Neal R, Hansbro PM. Microbiome effects on immunity, health and disease in the lung. *Clin Transl Immunology*. 2017;6(3):e133.
32. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:3-12.
33. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2017 Jun;5(12):251.
34. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
35. Vael C, Nelen V, Verhulst SL, Goossens H, Desager KN. Early intestinal *Bacterioides fragilis* colonization and development of asthma. *BMC Pulm Med*. 2008;8:19.
36. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimal controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:372-81.
37. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5:e8578.
38. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
39. Lei Wang, Ke Hao, Ting Yang, Chen Wan. Role of the lung microbiome in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J*. 2017;130(17):2107-11.
40. Greene J, Baird AM, Brady L, Lim M, Gray SG, McDermott R, et al. Circular RNAs: Biogenesis, Function and Role in Human Diseases. *Front Mol Biosci*. 2017;4:38.
41. Olivieri F, Capri M, Bonafè M, Morsiani C, Jung HJ, Spazzafumo L, et al. Circulating miRNAs and miRNA shuttles as biomarkers: Perspective trajectories of healthy and unhealthy aging. *Mech Ageing Dev*. 2017;165(Pt B):162-70.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Hisbello da Silva Campos
E-mail: hisbello@globocom