

Um novo olhar sobre a asma

Grupos de pesquisa abrem perspectivas para prevenção e tratamento mais eficaz

SIMONE BIEHLER MATEOS

Uma terapia criada no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) bloqueou completamente o desenvolvimento da asma em camundongos, quando aplicada nos estágios iniciais do processo alérgico causador da doença. Mais eficaz que todos os tratamentos disponíveis, a terapia – uma espécie de antivacina que impede as reações imunológicas responsáveis pela asma – poderá prevenir a doença em crianças filhas de asmáticos e, eventualmente, melhorar o quadro em adultos.

E, na Faculdade de Medicina (FM-USP), o Grupo Interdisciplinar de Estudos da Asma, coordenado por Milton de Arruda Martins, descobre que os tratamentos disponíveis poderiam ter muito mais eficiência. Um dos 13 projetos do grupo mostra que a maioria das mortes por asma seria evitada se os pacientes estivessem tomando a medicação adequada. Outro conclui que a intensidade dos sintomas não tem relação direta com a gravidade da inflamação pulmonar e alerta para a necessidade de decidir-se o tratamento não só pelas queixas do paciente, mas a partir de métodos objetivos de mensurar a inflamação. Os estudos comprovaram também que exercícios físicos moderados são essenciais para os asmáticos (*ver à pág. 51*).

Excesso de higiene - A terapia contra asma desenvolvida pelo pesquisador Momtchilo Russo, do ICB-USP, traz uma perspectiva nova e promissora de abordagem da doença. Em camundongos, o tratamento mostrou-se muito mais eficiente que todos os outros conheci-

Inalação: antiinflamatório, que atua apenas sobre os pulmões e tem poucos efeitos colaterais, é medicamento indispensável

dos. Consiste em tornar o organismo tolerante às substâncias alérgicas, ou seja, evitar que o sistema imunológico se ative desnecessariamente na presença dessas substâncias, que não representam ameaça porque não são tóxicas nem se multiplicam no organismo. Essa linha de investigação de uma “antivacina” – ou, tecnicamente, uma indução de tolerância – teve no Brasil um dos pioneiros mundiais, Nelson Monteiro Vaz. Foi a partir da colaboração de Russo com uma aluna de Vaz, Ana Maria Caetano, que nasceu a idéia da antivacina.

A nova abordagem é importante porque o porcentual de asmáticos na população mundial praticamente dobrou nos últimos dez anos. O fenômeno é atribuído ao aumento da poluição, mas muitos imunologistas acreditam que esse aumento se deve também ao excesso de higiene da vida moderna. Restringir demasiado o contato com patógenos estaria impedindo o sistema imunológico de amadurecer adequadamente. Como a provar isso está o fato de a incidência de asma ser muito menor entre crianças que vão cedo para a escola e as que convivem com irmãos ou animais de estimação, fatores de exposição a uma diversidade maior de microrganismos e alérgicos.

Alergia desativada - Eficaz em camundongos, a proposta terapêutica de Russo é desativar o processo alérgico valendo-se de mecanismos naturais do organismo – os que condicionam o sistema imunológico a não reagir com as proteínas normais presentes nos alimentos. O que ele fez foi misturar à água de ratos propensos à asma pequenas quantidades da proteína que desencadeava neles a doença. O procedimento bloqueou totalmente a doença, ao menos nos camundongos que não haviam desenvolvido plenamente a alergia. E foi eficaz para todos os tipos de asma.

Se a estratégia de desativar o processo alérgico mostrar-se tão eficaz em seres humanos quanto foi em ratos, seria possível produzir um tra-

tamento oral que bloqueasse a asma em crianças predispostas a ela por serem filhas de asmáticos. A idéia seria substituir a albumina de ovo – proteína usada nos testes com ratos – pelas proteínas dos alérgicos mais comuns ou fazer uma vacina sob medida, a partir das proteínas específicas às quais seus pais são alérgicos.

Outros centros de pesquisa no mundo desenvolvem trabalhos relacionados à tolerância oral ou a outras formas de imunoterapia, injetável ou inalável, contra a asma. É verdade que, até o momento, as terapias eficazes em ratos não tiveram resultados satisfatórios em seres humanos. Mas a experiência de Russo de induzir tolerância via oral entusiasma cientistas da comunidade internacional, porque o método inibe exatamente a célula que orchestra todos os outros fatores responsáveis pelo desencadeamento da asma no organismo, a Th2.

A despeito dos resultados negativos obtidos com as cobaias que já tinham desenvolvido plenamente a asma, o tratamento poderia ter bons resultados também em adultos asmáticos, já que a asma humana é produzida por reações imunológicas muito menos agudas que as apresentadas por animais de laboratório. É o que acredita, por exemplo, a imunologista Lauren Cohn, especialista em doenças pulmonares da Faculdade de Medicina da Universidade de Yale, EUA, que se entusiasmou com os resultados de Russo. Lauren lembra que todas as experiências clínicas de indução de tolerância resultaram em alguma melhora dos pacientes.

Como funciona - As alergias causadoras da asma estão associadas aos linfócitos Th2, células da circulação sanguínea que amplificam as reações imunológicas e proliferam na presença de patógenos grandes, como os vermes intestinais. Já os microrganismos, como vírus e bactérias, induzem a produção de linfócitos Th1.

Quando os Th2 se ativam equivocadamente na presença de substâncias não relacionadas a parasitas, ocorrem as alergias, como as causadoras da asma, enquanto a produção anormal de Th1 resulta nas doenças autoimunes. Os Th2 ativam a liberação de substâncias cristalinas chamadas citocinas (dos tipos IL-5, IL-4 e IL-13). Essas citocinas comandam a produção dos principais ingredientes causadores da asma: muco, anticorpos IgE e um tipo de glóbulo branco ou leucócito que provoca inflamação, o eosinófilo.

Russo usou diversos modelos de camundongos, capazes de desenvolver os tipos de asma que ocorrem nos seres humanos – com mais eosinófilos, ou mais citocinas IL-5 ou IL-13, ou anticorpos IgE. Para induzir a asma, conhecendo previamente a substância capaz de desencadeá-la, Russo injetou nos ratos albumina de ovo misturada a hidróxido de alumínio, uma substância que provoca a produção de Th2 no organismo. Com isso, ele educou o sistema imunológico dos ratos para reconhecer a albumina de ovo como antígeno que, como o hidróxido de alumínio, também deve ser combatido com Th2.

O processo, chamado de sensibilização ou imunização, torna o rato alérgico à albumina, capaz de desenvolver asma quando a mucosa pulmonar entra em contato com essa proteína. O procedimento foi feito duas vezes num intervalo de sete dias. No 14º e no 21º dia, Russo fez com que os ratos aspirassem albumina para desencadear a asma. Vinte e quatro horas depois, os animais sensibilizados e um grupo de ratos normais foram submetidos a exercícios físicos e a substâncias broncoconstritoras – que contraem a musculatura dos brônquios – para se comparar o nível de obstrução e de inflamação pulmonar dos dois grupos.

A avaliação foi feita medindo-se a quantidade de eosinófilos, muco e anticorpos típicos da asma nos pulmões dos ratos. Para isso, foram analisados sangue, cortes de tecido

pulmonar (para observar células) e líquido injetado nos pulmões dos ratos (procedimento chamado lavado broncoalveolar, que é a injeção de líquido, seguida de aspiração para análise). Todos os exames comprovaram que os ratos sensibilizados desenvolviam asma.

Repetiu-se então a experiência, só que, desta vez, antes de iniciada a indução, os ratos receberam a “antivacina”, capaz de bloquear a reação

alérgica do sistema imunológico causadora da asma: por cinco dias seguidos, 1% de albumina foi misturada à água dos animais. A idéia era provocar tolerância, ou seja, fazer com que o sistema de defesa deles se acostumassem a reconhecer a albumina como uma proteína normal da alimentação, à qual não deveria reagir.

Bloqueio total - Com esse tratamento, Russo conseguiu bloquear totalmente o desenvolvimento da asma, eliminando tanto a hiper-reatividade – contração muscular dos brônquios – como a produção anormal dos ingre-



Conta-gotas: teste com alérgeno

dientes pulmonares típicos da asma.

O processo teve êxito com todos os modelos de camundongos, o que significa que funcionou para todos os tipos de asma. Isso inclui um modelo de camundongo especialmente resistente a desenvolver tolerância e outro, transgênico, que apresenta naturalmente 50% mais leucócitos eosinófilos que o normal, sendo, portanto, extremamente alérgico e asmático.

Melhor ainda, constatou-se que o bloqueio da asma não fora obtido por um aumento de citocinas imunossupressoras ou de citocinas que desviam a produção de Th2 para Th1, o que poderia representar alterações indesejáveis no sistema de defesa.

O experimento foi repetido três vezes, com o início do tratamento em diferentes momentos: no dia do início da primeira imunização, no dia da segunda e logo após a primeira aspiração de albumina, quando o rato já está alérgico à substância. No primeiro caso, o êxito continuou total, no segundo, reduziu-se muito a

reação alérgica – foram bloqueados os eosinófilos, mas não a hiperatividade –, enquanto no terceiro produziu-se uma piora da doença.

Falta desenvolver uma terapia para seres humanos que, no lugar da albumina, ministre via oral as proteínas dos alergênicos mais comuns, para se desenvolver tolerância do organismo a esses agentes.

Enquanto aguarda quem queira desenvolver a “vacina” antiasma para seres humanos, Russo trabalha para tornar sua terapia eficaz em pacientes já asmáticos. Para isso, começou novos estudos com ratos, submetendo-os a terapias que combinam a indução de tolerância com manipulações que desativam o sistema imunológico. A idéia é desativar provisoriamente o sistema imunológico de ratos plenamente asmáticos para, então, induzir a tolerância. •

O PROJETO

Modulação de Reações Imunológicas Polares em Animais Imunológica ou Geneticamente Manipulados

MODALIDADE

Projeto temático

COORDENADOR

MOMTCHILLO RUSSO – Instituto de Ciências Biomédicas da USP

INVESTIMENTO

R\$ 295.488,28 e US\$ 123.789,25

Crônica, fatal e em grande expansão

A asma é a doença crônica mais freqüente na infância, das mais comuns entre adultos e uma das que mais crescem no mundo: segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), todo ano a asma atinge cerca de 150 milhões e mata 180 mil. No Brasil, estima-se que atinja de 7% a 15% da população e chegue a 20% das crianças de certas regiões.

Trata-se de uma doença alér-

gica dos pulmões que provoca inflamação permanente nas vias aéreas e obstrui a passagem do ar tanto devido ao inchaço das paredes do brônquio como à produção exagerada de muco. A inflamação resulta de uma reação indevida do sistema imunológico a certas substâncias alergênicas, como poluentes atmosféricos, ácaros, pólen, vírus e produtos químicos inaláveis. Acrescenta-se

a isso a hiper-reatividade do brônquio asmático, isto é, a tendência de os músculos lisos que o envolvem se contraírem exageradamente diante de estímulos como emoções fortes, frio, exercício físico intenso, fumaça ou baixa umidade do ar: esses estímulos causam a liberação no sangue de várias substâncias, como histamina e leucotrienos, que contraem a musculatura lisa.