

## Inibidores de fosfodiesterases: novas perspectivas de uma antiga terapia na asma?<sup>\*</sup>

### Phosphodiesterase inhibitors: new perspectives on an old therapy for asthma?

HISBELLO CAMPOS<sup>1</sup>, DEBORA XISTO<sup>2</sup>, WALTER A. ZIN<sup>3</sup>, PATRICIA R.M. ROCCO<sup>4</sup>

A asma é uma doença inflamatória crônica com níveis variados de obstrução ao fluxo aéreo e diferentes formas de apresentação. Seu tratamento vem sendo modificado com a evolução do conhecimento sobre sua patogenia. A inflamação das vias aéreas, que é modulada por determinantes genéticos e ambientais, resulta na alteração definitiva da arquitetura da via aérea (remodelamento). O padrão inflamatório da asma é de natureza multicelular, envolvendo mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos T, células musculares e epiteliais. Diversas citocinas e quimiocinas contribuem para a orquestração do processo inflamatório. O reconhecimento do papel crítico da inflamação, que está associada à gravidade da doença, vem direcionando o eixo do tratamento para a prevenção ou para o bloqueio das alterações inflamatórias. Nesse sentido, além dos agentes  $\beta_2$ -adrenérgicos, da teofilina e dos corticosteróides, novos fármacos vêm sendo estudados. Dentre eles, os inibidores específicos de fosfodiesterases vêm apresentando resultados promissores. A partir dos resultados obtidos com a segunda geração dessas substâncias, pode-se imaginar que, em breve, elas representarão uma nova opção para o tratamento da asma. (*J Pneumol* 2003;29(6):405-12)

*Descritores* – Inibidores de fosfodiesterase/uso terapêutico. Mediadores da inflamação. Asma/patologia.

Asthma is a chronic inflammatory disease characterized by varying degrees of airflow obstruction and diverse clinical manifestations. As knowledge of asthma pathogenesis has increased, treatment has evolved. Airway inflammation, modulated by genetic and environmental factors, results in altered airway architecture (airway remodeling). Inflammation in asthma is typically multicellular in nature, involving mast cells, neutrophils, eosinophils, and T lymphocytes, as well as muscle and epithelial cells. Various cytokines and chemokines play roles in orchestrating the inflammatory process. Recognition of the critical role played by airway inflammation, which is an indicator of the degree of asthma severity, has shifted the treatment toward either prevention or the inhibition of inflammatory markers. In light of this, new drug formulations have been considered. In addition to the  $\beta_2$  agonists, theophylline, and corticosteroids currently being used, the second generation of selective phosphodiesterase inhibitors has shown promising results. Recent studies suggest that these drugs may soon offer a novel alternative in the treatment of asthma.

*Key words* – Phosphodiesterase inhibitors/therapeutic use. Inflammation mediators. Asthma/pathology.

\* Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia da Respiração, Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (Pronex-MCT), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

1. Médico do Centro de Referência Prof. Hélio Fraga, MS.
2. Estagiária do Laboratório de Fisiologia da Respiração.
3. Professor Titular. Chefe do Laboratório de Fisiologia da Respiração.

4. Professora Adjunta. Chefe do Laboratório de Investigação Pulmonar.

*Endereço para correspondência* – Patricia Rieken Macêdo Rocco, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão – 21949-900 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel.: (21) 2562-6557; fax: (21) 2280-8193; e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

**Recebido para publicação em 12/5/03. Aprovado, após revisão, em 5/8/03.**

## INTRODUÇÃO

A evolução caminha em paralelo ao tempo. Por vezes, no entanto, evoluir é dar um passo atrás e retomar um fato passado sob uma nova perspectiva. O tratamento medicamentoso de diversas doenças é um exemplo dessa situação. Frequentemente, um determinado fármaco, que havia sido colocado em posição secundária, volta a ser destaque em virtude de novos conhecimentos sobre os mecanismos patogênicos da doença em questão. Atualmente, estamos vivenciando essa situação no tratamento da asma. Por muito tempo, as metilxantinas constituíram o tratamento mais comum da asma em todo o mundo, mas o desenvolvimento de broncodilatadores mais potentes e seguros ( $\beta_2$ -agonistas inaláveis) fez declinar seu emprego. Recentemente, no entanto, o possível efeito antiinflamatório da teofilina voltou a colocá-la sob o foco de discussão. Apesar de amplamente utilizada por mais de seis décadas no tratamento de asmáticos, o real mecanismo de ação da teofilina é ainda incerto e as hipóteses incluem inibição inespecífica de fosfodiesterases (PDE), antagonismo ao receptor de adenosina, estímulo à secreção de catecolaminas e alteração no fluxo intracelular do cálcio.<sup>(1)</sup>

Nas últimas décadas, o tratamento do asmático tem sido centrado no uso do corticosteróide inalatório, associado, ou não, a um agente  $\beta_2$ -agonista inalatório de ação prolongada. Essa modalidade terapêutica, quando usada regularmente, conduz a resultados satisfatórios na maior parte das vezes. No entanto, ocorrem insucessos e pelo menos três aspectos devem ser considerados quando eles são discutidos: alguns pontos da complexa interação celular existente na asma não são cobertos por essa associação medicamentosa, o que abre espaço para falhas no controle da doença; a corticosteroidofobia é um fato e interfere negativamente na adesão ao tratamento e mesmo na prescrição; a via inalatória, apesar de ideal para o tratamento da asma, é, em determinadas situações, um obstáculo significativo. Assim, as pesquisas continuam sendo realizadas visando ao desenvolvimento de fármacos efetivos que superem os obstáculos ao tratamento do asmático. Ao mesmo tempo, gradativamente, a compreensão sobre a fisiopatologia da asma vem crescendo e apontando novos rumos para a terapêutica. Certamente, no futuro, antes de chegarmos à etapa da terapia genética, novas modalidades terapêuticas serão baseadas nos mecanismos moleculares envolvidos na inflamação e na hiper-responsividade das vias aéreas asmáticas. Nesse sentido, fármacos inibidores da fosfodiesterase-4 vêm sendo pesquisados e poderão vir a ser úteis no arsenal medicamentoso da asma.

No presente artigo, serão comentados aspectos do desenvolvimento dos inibidores da fosfodiesterase e sua aplicação no tratamento da asma.

---

### Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

AMP – Monofosfato de 3'5'-adenosina  
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica  
GMP – Monofosfato de 3'5'-guanosina  
HRB – Hiper-responsividade brônquica  
IFN – Interferon  
IL – Interleucina  
iPDE – Inibidores de fosfodiesterase  
MEP – Matriz extracelular pulmonar  
MMP – Metaloproteinases  
PDEs – Fosfodiesterases  
RB – Remodelamento brônquico  
TIMP – Inibidor tecidual específico de metaloproteinases  
TNF – Fator de necrose tumoral

---

## EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA ASMA

A história do tratamento broncodilatador da asma começa em 1900, com o uso de um extrato de adrenal proposto por Solis-Cohen.<sup>(2)</sup> Apesar de conhecida pelos chineses por mais de 5.000 anos, apenas em 1924 a efedrina foi introduzida na medicina ocidental e utilizada como broncodilatador. Desde o início do século XX, a teofilina foi o broncodilatador mais usado entre os asmáticos. Ela é uma metilxantina com estrutura semelhante à da cafeína e à da teobromina. Historicamente, seu emprego, no tratamento da asma, nasceu de uma sugestão de William Withering que, em 1786, recomendou café forte como um remédio para os sintomas asmáticos. Pouco tempo depois, em 1860, o Dr. Henry Hyde Salter, que era asmático, também afirmou que café forte seria o melhor tratamento disponível para a asma.<sup>(3)</sup> Em 1900, o laboratório Boehringer passou a sintetizá-la e, a partir da década de 30, a teofilina começou a ser amplamente utilizada no tratamento da asma. É interessante verificar que, mesmo usada por décadas no tratamento de milhões de pessoas, ainda há incertezas sobre seu mecanismo de ação na asma e seu lugar lógico no esquema medicamentoso. Aparentemente, seu mecanismo molecular de ação inclui a inibição de fosfodiesterases (PDE), o antagonismo ao receptor de adenosina, a estimulação de liberação de catecolaminas, a inibição de mediadores envolvidos na inflamação brônquica e a inibição da liberação de cálcio intracelular. A teofilina é um inibidor fraco e não-seletivo das fosfodiesterases (PDEs). Estas são enzimas responsáveis pela degradação dos nucleotídeos cíclicos na célula, o que leva ao aumento das concentrações intracelulares do monofosfato cíclico de 3'5'-adenosina (AMP cíclico) e do monofosfato cíclico de 3'5'-guanosina (GMP cíclico). Entretanto, o grau de inibição é pequeno (5 a 10%) nas concentrações terapêuticas toleráveis da teofilina,<sup>(4)</sup> o que provocou estudos visando ao desenvolvimento de inibidores mais potentes e seletivos que possam ser emprega-

dos no tratamento da asma. Posteriormente, o desenvolvimento de broncodilatadores mais potentes e com menor potencial de toxicidade ( $\beta_2$ -agonistas) fez com que a teofilina passasse a ser utilizada como medicação de terceira linha e indicada apenas para os asmáticos malcontrolados ou para as situações nas quais o custo da medicação fosse primordial.

Com a contribuição de Ahlquist, que em 1948 classificou os receptores adrenérgicos em alfa e em beta, e observou que os últimos mediavam a broncodilatação,<sup>(5)</sup> passaram a ser pesquisados agentes estimuladores específicos dos receptores  $\beta$ . Em 1967, Lands *et al.* demonstraram que havia duas classes de receptores  $\beta$ :  $\beta_1$  e  $\beta_2$ .<sup>(6)</sup> O primeiro seria responsável pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos sobre o coração e o segundo, pela broncodilatação. O rumo das pesquisas passou a objetivar, então, a busca de estimuladores seletivos dos receptores  $\beta_2$ . Na década de 70, o reconhecimento do caráter inflamatório da asma alterou o eixo de tratamento para a terapia antiinflamatória. Por essa razão, os corticosteróides passaram a constituir o principal pilar terapêutico da asma, ficando os broncodilatadores indicados para o controle sintomático agudo. A inclusão do corticosteróide inalatório no arsenal terapêutico da asma trouxe a esperança de que o início precoce do uso do medicamento seria um “fator modificador da doença”, capaz de alterar sua história natural e de permitir sua remissão após seu uso prolongado. Nesse momento, começou a ser observado um paradoxo: o desenvolvimento de corticosteróides inalatórios comprovadamente eficazes através dos ensaios terapêuticos não foi acompanhado por melhor controle da asma. A discrepância entre os resultados obtidos no laboratório e os da rotina clínica resultava de problemas na adesão ao tratamento continuado modulados pelo medo do uso prolongado de corticosteróides, pelo seu custo, pelos estigmas (“bombinha ataca o coração”, “asma não tem cura”, entre outros) e por fatores ligados ao uso crônico de medicação. Posteriormente, foi preconizado o tratamento associado (corticosteróide +  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada inalatórios) para quase todas as formas clínicas de asma. Com essa associação, tanto a doença como seus sintomas seriam controlados e seria possível imaginar a remissão da doença. Infelizmente, como antes, a prática demonstrou o contrário, o que provocou o interesse em estudar mais profundamente os fatores envolvidos no insucesso e alterou definições. Com a introdução do conceito de *remodelamento brônquico*, *remissão* passou a ser definida como a ausência de sintomas de asma *durante* a corticoterapia e não *após* a sua suspensão. A corticosteroidofobia, a insensibilidade aos corticosteróides presente em determinados mecanismos patogênicos envolvidos na asma, a “complexidade” da via inalatória e o custo da medicação voltaram a ser identifi-

cados como os principais fatores implicados no insucesso terapêutico. A indústria farmacêutica continuou buscando novas opções medicamentosas, que permitissem ampliar o espectro terapêutico e superar as barreiras na adesão ao tratamento. Começam a surgir, então, novos fármacos antiinflamatórios (antagonistas dos receptores de leucotrienos e inibidores de fosfodiesterases, principalmente), que agregam duas vantagens: são usados pela via oral e não possuem o potencial de efeitos indesejáveis dos corticosteróides.

## NOVOS RUMOS NO TRATAMENTO DA ASMA

A crescente compreensão da complexa rede de mecanismos genéticos, moleculares e celulares envolvidos na fisiopatologia da asma vem indicando novos alvos para o tratamento. Inicialmente, o tratamento era centrado no uso de broncodilatadores: primeiro a teofilina e, depois, os  $\beta_2$ -adrenérgicos. A seguir, o pilar terapêutico passou a ser o corticosteróide inalatório, o broncodilatador passando a ter papel de coadjuvante. Algum tempo depois, os dois, associados, passaram a ser a terapia ideal. Até então, a inflamação das vias aéreas e o broncoespasmo (causa e efeito) eram os alvos da terapia. Atualmente, novos alvos vêm sendo identificados: as diversas citocinas envolvidas na inflamação e o remodelamento das vias aéreas. Agora, mais do que mirar na gênese e no resultado, o arsenal terapêutico procura incluir armas que interfiram na seqüência de eventos pró-inflamatórios e que previnam a cronificação das alterações das vias aéreas (remodelamento). Entretanto, considerando que os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da inflamação crônica e os responsáveis pelo remodelamento possam ser distintos, talvez os agentes antiinflamatórios não sejam necessariamente capazes de prevenir ou de atenuar o processo de remodelamento.

**As citocinas inflamatórias como alvo do tratamento** – Entre as diversas citocinas envolvidas na patogenia da asma, um grupo tem merecido especial atenção: as quimiocinas. Elas são uma família de proteínas com o poder de induzir migração de subgrupos específicos de leucócitos para o local da inflamação, ampliando-a. Por desempenharem papel crítico na geração de inflamação celular, são alvos potenciais da intervenção terapêutica. Até o momento, foram identificadas 28, divididas em dois grupos:  $\alpha$  e  $\beta$ .<sup>(7)</sup> O primeiro passo no recrutamento de leucócitos dá-se pela ativação de integrinas (moléculas expressas na membrana dos leucócitos que medeiam a sua adesão às células endoteliais e às proteínas da matriz extracelular). A seguir, as quimiocinas promovem a migração dos leucócitos aderidos através do endotélio e da matriz extracelular.<sup>(8,9)</sup> Na asma, algumas das  $\beta$ -quimiocinas parecem atrair eosinófilos, mastócitos e linfócitos T

para as vias aéreas.<sup>(10)</sup> A compreensão dos papéis de várias citocinas nas doenças atópicas serviu de base para novas opções terapêuticas: a inibição dessas citocinas ou de seus efeitos. Na asma, os principais alvos dessa modalidade terapêutica são as citocinas pró-inflamatórias: interleucina (IL)-5, IL-4, IL-13 e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). Ao mesmo tempo, vem sendo avaliado o valor terapêutico de citocinas com efeitos antiinflamatórios (IL-10, IL-12 e interferon-gama (IFN- $\gamma$ )). Também vêm sendo estudados: inibidores de fatores de transcrição,<sup>(11-13)</sup> inibidores da proteína ativada pela mitógene-quinase,<sup>(14)</sup> bloqueadores de adesão celular, inibidores de prostaglandinas,<sup>(15-17)</sup> antagonistas do fator ativador de plaquetas,<sup>(18,19)</sup> inibidores de fosfolipases,<sup>(20,21)</sup> antagonistas da bradicinina,<sup>(22-24)</sup> antioxidantes,<sup>(25,26)</sup> antagonistas de adenosina,<sup>(27-29)</sup> inibidores da NO-sintase,<sup>(30,31)</sup> antagonistas da endotelina,<sup>(32)</sup> inibidor da proteína básica do eosinófilo<sup>(33-35)</sup> e inibidores de enzimas inflamatórias.<sup>(36-38)</sup> Os resultados iniciais da maior parte dos estudos com essas citocinas ainda não permitem definir seu valor terapêutico e se serão benéficas no tratamento da asma.<sup>(39)</sup>

#### **O remodelamento como alvo do tratamento**

O remodelamento é um processo dinâmico passível de acontecer em todos os órgãos e tanto pode levar à reconstrução nos moldes anteriores (“tornar a modelar”) ou modificá-los com alterações profundas. O termo *remodelamento brônquico* (RB) foi usado pela primeira vez para descrever as alterações estruturais observadas nas vias aéreas de asmáticos por Huber e Koessler na década de 20.<sup>(40)</sup> Posteriormente, outros pesquisadores confirmaram essas observações,<sup>(41)</sup> mas apenas em meados de 80 elas foram associadas por alguns autores à gravidade da asma e à hiper-responsividade brônquica (HRB).<sup>(42-46)</sup> Atualmente, o remodelamento da arquitetura pulmonar é considerado marca registrada de algumas doenças respiratórias como, por exemplo, a perda das paredes alveolares no enfisema, a fibrose intra-alveolar na fibrose pulmonar idiopática, as bronquiectasias na fibrose cística, as cavitações na tuberculose e a fibrose subepitelial na asma. Todas essas mudanças patológicas incluem alterações na matriz extracelular do pulmão (MEP) e, nesse processo, estão envolvidas as metaloproteinases de matriz (MMPs), que têm a capacidade de clivar proteínas estruturais como as de fibras colágenas e da elastina. As MMPs são uma família de proteinases neutras que foram reconhecidas como coadjuvantes importantes em processos patológicos pulmonares. Uma delas, a MMP-9, vem sendo objeto de estudos na asma e em outras doenças respiratórias (câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença intersticial pulmonar, lesão pulmonar aguda, lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, hipertensão pulmonar, pneumonias, entre outras). Seu principal inibidor circulante é a  $\alpha_2$ -macroglobulina e, nos tecidos, seus inibidores são

denominados TIMPs (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*).<sup>(47)</sup> Aparentemente, o RB observado na asma resulta da interação entre o TIMP-1 e a MMP-9.<sup>(48,49)</sup>

Há indícios de que a asma começa a ser definida ainda na fase intra-uterina. Segundo estudos de coorte, a suscetibilidade para a asma é, em grande parte, determinada durante o desenvolvimento fetal e nos primeiros três a cinco anos de vida.<sup>(50)</sup> Fatores genéticos e ambientais operam num momento de desenvolvimento/crescimento pulmonar, definindo a estrutura e a função das vias aéreas. Alterações durante esse período crítico tornam as vias aéreas mais suscetíveis a poluentes ambientais e as predispõem à sensibilização por aeroalérgenos.<sup>(51)</sup> Caracteristicamente, de modo geral, as vias aéreas do asmático respondem exageradamente a uma grande variedade de fatores ambientais. A esse fenômeno dá-se o nome de hiper-responsividade brônquica (HRB). A HRB é o resultado das respostas inflamatórias e das mudanças estruturais das vias aéreas (remodelamento) asmáticas. O RB (lesão epitelial, deposição de proteínas da matriz extracelular, metaplasia de células caliciformes, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa, aumento da vasculatura e da inervação brônquica, entre outras alterações) é a alteração irreversível das vias aéreas asmáticas. Não está claro, ainda, se ele é consequência ou se ocorre em paralelo com a resposta inflamatória, mas muitos elementos estruturais das vias aéreas dos asmáticos tornam-se alterados e produzem citocinas, fatores de crescimento e mediadores que podem contribuir para amplificar e para sustentar a resposta inflamatória. Mesmo que interpretado como resposta aos estímulos inflamatórios intermitentes e à presença de grande número de células pró-inflamatórias ativadas na árvore brônquica, é possível que a predisposição genética da asma participe de sua gênese, além da presença das células residentes e estruturais. Dando ainda mais complexidade ao binômio inflamação-remodelamento, há a participação do linfócito  $T_{H2}$  e de suas citocinas, particularmente as interleucinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13), que podem responder por algumas das alterações do RB, incluindo metaplasia das células caliciformes, hipersecreção de muco, fibrose subepitelial e proliferação de músculo liso.<sup>(52,53)</sup> É possível que modulando as propriedades do tecido pulmonar elas cooperem para a definição do fenótipo asmático. Isso estaria de acordo com a teoria de que a asma resultaria de uma anormalidade na maturidade do pulmão, que polarizaria as células T para o fenótipo  $T_{H2}$ .<sup>(54)</sup>

#### **PAPEL DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-4 NO TRATAMENTO DA ASMA**

Segundo alguns estudos, a asma progride e piora com o tempo.<sup>(55,56)</sup> Por conta da inexistência de estudos pros-

pectivos de longo prazo (> 5 anos), a eficácia do tratamento antiinflamatório na história natural da asma ainda é objeto de debate na literatura especializada. Há indícios de que o uso precoce do corticosteróide inalatório seja favorável, reduzindo a velocidade de declínio da função pulmonar e/ou a HRB em crianças e em adultos,<sup>(57-60)</sup> mas, aparentemente, esses efeitos são incompletos e não permanentes.<sup>(61)</sup> Até o momento, não há evidência direta de que mesmo o uso precoce da terapia antiinflamatória reduza a persistência da inflamação das vias aéreas. Adultos portadores de asma persistente durante a infância apresentam redução na função pulmonar<sup>(62)</sup> e responsividade brônquica aumentada,<sup>(63)</sup> independentemente do desaparecimento ou não dos sintomas asmáticos. A asma pode levar à obstrução crônica irreversível e clinicamente importante do fluxo aéreo<sup>(64)</sup> e ao comprometimento do crescimento do pulmão.<sup>(65)</sup>

Reconhecida a importância do RB na asma, as pesquisas tomaram o rumo do desenvolvimento de fármacos que o previnam. Os efeitos dos corticosteróides usados no tratamento da asma sobre o processo de RB ainda não estão estabelecidos.<sup>(66)</sup> Há divergências quanto à capacidade da corticoterapia inalatória prolongada para reverter o espessamento da membrana basal.<sup>(67-70)</sup> Por outro lado, o corticosteróide inalatório, aparentemente, reduz a tenascina na membrana reticular basal,<sup>(71)</sup> o que seria benéfico. Apesar de o valor do corticosteróide ser indiscutível no tratamento da asma, seu papel na prevenção do RB ainda não está estabelecido na literatura especializada.

Considerando a base inflamatória da asma e a participação de diferentes citocinas na sua fisiopatologia, há vários pesquisadores tentando desenvolver fármacos antiinflamatórios tão efetivos quanto os corticosteróides, mas com menos efeitos indesejáveis. Nesse contexto, vêm sendo estudados os inibidores da fosfodiesterase-4 (iPDE-4), enzima que degrada nucleotídeos cíclicos inibidores da ativação celular. Pode-se dizer que os estudos visando a definir o valor dos iPDE-4 no tratamento da asma resultam da retomada da teofilina, da revisão de uma antiga terapia sob nova perspectiva. A partir de 1957, com a descrição das propriedades do ribonucleotídeo cíclico de adenosina (posteriormente denominado 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina – AMPc),<sup>(72)</sup> os nucleotídeos cíclicos e as fosfodiesterases (PDEs) começaram a ser foco de interesse no campo da asma. À medida que se tornou evidente a importância dos nucleotídeos cíclicos como mensageiros na sinalização celular e na homeostasia, passou-se a investigar a regulação farmacológica desses processos pelos iPDES. Dessa forma, foram demonstradas as propriedades imunomodulatórias do AMPc e o potencial antiinflamatório dos iPDE.<sup>(73,74)</sup> Até o momento, pelo menos cinco famílias de isoenzimas foram identificadas com base

em especificidade pelo substrato, enquanto estudos para o desenvolvimento de inibidores seletivos<sup>(75)</sup> e de clonagem molecular indicam que talvez haja mais de sete outras famílias. Sabe-se, ainda, da existência de diversas variantes de produtos genéticos modulados por elas, o que permite imaginar haver mais de 25 diferentes PDEs,<sup>(76)</sup> cujas concentrações variam nos diferentes tecidos.<sup>(77,78)</sup> Algumas delas (PDE-3, PDE-4 e PDE-5) parecem ser mais importantes no relaxamento do músculo liso.<sup>(12,79,80)</sup> A PDE-4 é a predominante nas células inflamatórias, incluindo os mastócitos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos T e células estruturais.<sup>(81)</sup> Esse fato, associado à maior concentração de PDE-4 nas células de pacientes atópicos, apontou para a possível utilização de agentes que a inibissem e pudessem ser usados com segurança clínica. Inibindo as PDEs, o nível intracelular de AMPc aumenta, levando ao relaxamento do músculo liso e à potencialização do efeito broncodilatador dos  $\beta$ -agonistas.

Como a PDE-4 é a PDE predominante nas células inflamatórias, imaginou-se que sua inibição teria efeito antiinflamatório útil no tratamento da asma. Em modelos animais de asma, alguns iPDE-4 mostraram-se capazes de inibir a broncoconstrição e a infiltração eosinofílica induzidas por antígenos, a geração local de citocinas, de induzir a apoptose de eosinófilos e de reduzir a infiltração eosinofílica após a exposição alergênica, reduzindo a HRB.<sup>(82-85)</sup>

Inicialmente, a maior parte dos iPDE-4 testados produzia efeitos indesejáveis insuportáveis, particularmente náuseas, vômitos e cefaléia (os mesmos relacionados ao uso da teofilina). É possível que esse fato decorra da inibição de um subgrupo particular da PDE-4, o que leva à busca de inibidores seletivos de subgrupos que mantenham o efeito antiinflamatório, mas não os indesejáveis. Ao mesmo tempo, é possível que o vômito seja consequência da ligação dos inibidores a um local específico da enzima.<sup>(86)</sup> De qualquer modo, esses aspectos vêm impulsionando a busca de novas moléculas de iPDE-4 isentas dos efeitos indesejáveis. Alguns dos iPDE-4 de segunda geração são promissores, fazendo supor que, brevemente, disporemos de mais um grupo terapêutico efetivo no tratamento da asma.<sup>(87,88)</sup> Estudo *in vitro* com dois inibidores seletivos de PDE-4, rolipram e cilomilast, indicou que ambos podem ser capazes de suprimir a atividade do fibroblasto, permitindo o bloqueio do remodelamento brônquico.<sup>(89)</sup>

Estudo duplo-cego controlado com placebo avaliando o cilomilast mostrou que ele é bem tolerado e assegura melhora clínica significativa e mantida da função pulmonar em asmáticos.<sup>(90)</sup> O cilomilast vem sendo estudado também na DPOC e os resultados são encorajadores. Outro iPDE-4 de segunda geração, o roflumilast, é capaz de inibir a resposta asmática tardia pós-inalação de antígeno, de reduzir a queda da função pulmonar provocada pelo

exercício e é bem tolerado.<sup>(91,92)</sup> Um terceiro ipDE-4 de segunda geração que vem sendo testado, mas ainda na fase de modelo animal, o BAY 19-8004, também pode representar avanços no tratamento da asma.<sup>(93)</sup>

As pesquisas continuam na busca de compostos efetivos no remodelamento e na inflamação brônquica, que possam ser usados com segurança. De acordo com os estudos em andamento, poderemos vir a ter novos medicamentos úteis num futuro próximo. É nessa linha de investigação que o valor dos inibidores de fosfodiesterases vem sendo avaliado. Se comprovados os efeitos benéficos desse grupo medicamentoso sobre o remodelamento e sobre citocinas inflamatórias, e demonstrada sua tolerabilidade, os ipDE representarão evolução no tratamento da asma.

## REFERÊNCIAS

- Vassallo R, Lipsky J. Theophylline: recent advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1998;73:346-54.
- Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of asthma. *J Asthma* 1990;27:401-6.
- Persson CGA. On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. *Thorax* 1985;40:881-6.
- Poolson JB, Kazanowski JJ, Goldman AL, Szentivanyi A. Inhibition of human pulmonary phosphodiesterase activity by therapeutic levels of theophylline. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1978;5:535-9.
- Ahlquist RP. The adrenergic receptor. *J Pharm Sci* 1966;55:359-67.
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, Luduena FP, Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967;214:596-8.
- Wells TNC, Power CA, Lusti-Narasimhan M, Alouani S, Hjoogewerf AJ. Selectivity and antagonism of chemokine receptors. *J Leukoc Biol* 1996;59:53-60.
- Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301-14.
- Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996;272:60-6.
- Lukacs MW, Strieter RM, Chensue SW, Kunkel SL. Activation and regulation of chemokines in allergic airway inflammation. *J Leukoc Biol* 1996;59:13-7.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
- Barnes PJ, Adcock IM. Transcription factors and asthma. *Eur Respir J* 1998;12:221-34.
- Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Thierfelder WE, Kreider B, Silvennoinen O. Signaling by the cytokine receptor superfamily: JAKs and STATs. *Trends Biochem Sci* 1994;19:222-5.
- Karin M. Mitogen-activated protein kinase cascades as regulators of stress responses. *Ann NY Acad Sci* 1998;851:139-46.
- O'Byrne PM, Fuller RW. The role of thromboxane A2 in the pathogenesis of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1989;2:782-6.
- Lotvall JO, Elwood W, Tokuyama K, Sakamoto T, Barnes PJ, Chung KF. Effect of thromboxane A2 mimetic U46619 on airway microvascular leakage in the guinea pig. *J Appl Physiol* 1991;72:2415-9.
- Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, Arai I, Higuchi S, Otomo S. NS-398 a new antiinflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin synthase cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. *Prostaglandins* 1994;47:55-9.
- Spence DPS, Johnston SL, Calverley PMA. The effect of orally active platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;149:1142-8.
- Kuitert LM, Hui KP, Uthayakumar S, Burke W, Newland AC, Uden S, Barnes NC. Effect of the platelet activating factor antagonist UK 74,505 on the early and late response to allergen. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:82-6.
- Thompson NT, Bonser RW, Garland LG. Receptor-coupled phospholipase D and its inhibition. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:404-7.
- Lombardo D, Dennis EA. Cobra venom phospholipase A2 inhibition by manoalide: a travel type of phospholipase inhibitor. *J Biol Chem* 1985;260:7234-40.
- Barnes PJ. Bradykinin and asthma. *Thorax* 1992;47:979-83.
- Akbary AM, Wirth KJ, Scholkens BA. Efficacy and tolerability of Icatibant (Hoe 140) in patients with moderately severe chronic bronchial asthma. *Immunopharmacology* 1996;33:238-42.
- Scherrer D, Daeffler L, Trifilieff A, Gies J-P. Effects of WIN 64338, a non peptide bradykinin  $\beta_2$ -receptor antagonist, on guinea-pig trachea. *Br J Pharmacol* 1995;115:1127-8.
- Barnes PJ. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radic Biol Med* 1990;9:235-43.
- Thomas CE, Ohlweiler DF, Carr AA, Nieduzak TR, Hay DA, Afams G, Vaz R, Bernotas RC. Characterization of the radical trapping activity of a novel series of cyclic nitron traps. *J Biol Chem* 1996;271:3097-104.
- Cushley MJ, Holgate ST. Adenosine induced bronchoconstriction in asthma: role of mast cell mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:272-8.
- Linden J. Cloned adenosine A3 receptors: pharmacological properties, species differences and receptor functions. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:298-306.
- Nyce JW, Metzger WJ. DNA antisense therapy for asthma in an animal model. *Nature* 1997;385:721-5.
- Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995;16:128-30.
- Yates DH, Kharitonov AS, Thomas OS, Barnes PJ. Endogenous nitric oxide is decreased in asthmatic patients by an inhibitor of inducible nitric oxide synthase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:247-50.
- Douglas AS, Meek TD, Ohlstein EH. Novel receptor antagonists welcome a new era in endothelium biology. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:313-6.
- Diamant Z, Timmers MC, van der Veen H, Page CP, van der Meer FJ, Sterk PJ. Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1790-5.
- Garrigo J, Danta I, Ahmed T. Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1702-7.
- Johnson PR, Armour CL, Carey D, Black JL. Heparin and PGE2 inhibit DNA synthesis in human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1995;269:L514-9.
- Tanaka RD, Clark JM, Warne RL, Abraham WM, Moore WR. Mast cell tryptase: a new target for therapeutic intervention in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:408-9.
- Summers R, Sigler R, Sheljamer JH, Kaliner M. Effects of infused histamine on asthmatic and normal subjects: comparison of skin test responses. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:456-64.
- Sommerhoff CP, Krell RD, Williams JL, Gomes BC, Strimpler AM, Nadel JA. Inhibition of human neutrophil elastase by ICI 200.355. *Eur J Pharmacol* 1991;193:153-8.

39. Barnes PJ. Cytokine-directed therapies for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S72-6.
40. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1992;30:689-760.
41. Dunnill MS, Massarella GR. A comparison of the quantitative anatomy of the bronchi in normal subjects, in status asthmaticus, in chronic bronchitis, and in emphysema. *Thorax* 1969;24:176-9.
42. James AL, Pare PD, Moreno RH, Hogg JC. Quantitative measurement of smooth muscle shortening in isolated pig trachea. *J Appl Physiol* 1987;63:1360-5.
43. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, William C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Apply Physiol* 1990;69:849-60.
44. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, Bai TR, Wiggs BR, Hogg JC. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;148:1220-5.
45. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Pare PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74:2771-81.
46. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-8.
47. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:12-24.
48. Mautino G, Capony F, Gousquet J, Vignola M. Balance in asthma between matrix metalloproteinases and their inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:530-3.
49. Chiappara G, Gagliardo R, Siena A, Bonsignore MR, Bousquet J, Bonsignore G, Bignola M. Airway remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:85-93.
50. Warner JA, Jones CA, Williams TJ, Warner JO. Maternal programming in asthma and allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):35-8.
51. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 2):53-8.
52. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:6233-7.
53. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779-88.
54. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 2):53-8.
55. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:376-87.
56. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984;39:131-6.
57. Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, van Herwaarden CL, Akkermans R, Molema J, Folgering H, van Weel C. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: a 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 1993;118:770-8.
58. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pockock SJ, Kerrebijn KE. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma: The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-84.
59. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
60. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
61. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KE. Remission of childhood asthma after long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide): can it be achieved? Dutch Chronic Nonspecific Lung Disease Study Group. *Eur Respir J* 1994;7:63-8.
62. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1325-30.
63. Foucard T, Sjoberg O. A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:577-83.
64. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988;136:26-30.
65. Martinez F, Wright AL, Taussig L, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
66. Laitinen LA, Laitinen A. Remodeling of asthmatic airways by glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:153-8.
67. Jefery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson AS. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscope study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-9.
68. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Morphological studies of bronchial mucosa biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1988;1:883-9.
69. Saetta M, Mastrelli P, Turato G, Mapp CE, Milani G, Pivrotto F, et al. Airway wall remodelling after cessation of exposure to isocyanates in sensitized asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:489-94.
70. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, Bertorelli G, Casalanti A, Pesci A, et al. 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.
71. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:951-8.
72. Sutherland EW, Rall TW. The properties of an adenosine 3',5'-cyclic nucleotide produced with cellular particles, ATP, Mg<sup>++</sup>, and epinephrine or glucagon. *J Am Chem Soc* 1957;79:3607-10.
73. Hensey CS, Lichtenstein LM. The role of cyclic AMP in the cytolytic activity of lymphocytes. *J Immunol* 1971;107:610-2.
74. Bourne HR, Lichtenstein LM, Melmon KL, Henney CS, Weinstein Y, Shearer GM. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. *Science* 1974;184:19-28.
75. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995;75:725-48.
76. Muller T, Engels P, Frozard J. Subtypes of the type 4 cAMP phosphodiesterase: structure, regulation and selective inhibition. *Trend Pharmacol Sci* 1996;17:294-8.
77. Beavo JA, Rogers NL, Crofford OB, Hardman JG, Sutherland EW, Newman EV. Effects of xanthine derivatives on lipolysis and on adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase activity. *Mol Pharmacol* 1970;6:597-603.
78. Wells JN, Garst JE, Kramer GL. Inhibition of separated forms of cyclic nucleotide phosphodiesterase from pig coronary arteries by 1,3-disubstituted and 1,3,8-trisubstituted xanthines. *J Med Chem* 1981;24:954-8.
79. De Boer J, Philpott KJ, van Amsterdam RGM, Shahid M, Zaagsma J, Nicholson CD. Human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase

- isoenzymes: biochemical and pharmacological analysis using selective inhibitors. *Br J Pharmacol* 1992;1,6:1028-34.
80. Rabe KF, Tenor H, Dent G, Webig S, Magnussen H. Phosphodiesterase isoenzymes modulating inherent tone in human airways: identification and characterization. *Am J Physiol* 1993;264:L458-64.
81. Torphy TJ. Phosphodiesterase isoenzymes. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:351-70.
82. Underwood DC, Kotzer CJ, Bochnowicz S, Osborn RR, Luttmann MA, Hay DW, et al. Comparison of phosphodiesterase III, IV and dual III/IV inhibitors on bronchospasm and pulmonary eosinophil influx in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:250-9.
83. Turner CR, Cohan VL, Cheng JB, Showell HJ, Pazoles CJ, Watson JW. The in vivo pharmacology of CP-80,633, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;278:1349-55.
84. Sanjar S, Aoki S, Kristersson A, Smith D, Morley J. Antigen challenge induces pulmonary eosinophil accumulation and airway hyperreactivity in sensitized guinea pigs: the effect of anti-asthma drugs. *Br J Pharmacol* 1990;99:679-86.
85. Turner CR, Andresen CJ, Smith WB, Watson JW. Effects of rolipram on responses to acute and chronic antigen exposure in monkeys. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1153-9.
86. Barnette MS, Bartus JO, Burman M, Christensen SB, Cieslinski LB, Esser KM, et al. Association of the antiinflammatory activity of phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitors with either inhibition of PDE4 catalytic activity or competition for [3H] rolipram binding. *Biochem Pharmacol* 1996;51:949-56.
87. Leichtl S, Schmid-Wirtsch C, Bredenbrocker D, Rathgeb F, Wurst W. Dose-related efficacy of once-daily roflumilast, a new orally active selective phosphodiesterase-4 inhibitor in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A185.
88. Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:280-90.
89. Kohyama T, Liu X, Wen F-Q, Zhu YK, Wang H, Kim HJ, et al. PDE4 inhibitors attenuate fibroblast chemotaxis and contraction of native collagen gels. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:694-701.
90. Compton C, Duggan M, Cedar E, Nieman RB, Amit O, Tabona MV, et al. ARIFLO efficacy in a 12-month study of patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A505.
91. Nell H, Louw C, Leicht I S, Rathgeb F, Neuhauser M, Bardin PG. Acute antiinflammatory effect of the novel phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on allergen challenge in asthmatics after a single dose. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A200.
92. Timmer W, Leclerc V, Birraux G, Neuhauser M, Hatzelmann A, Bethke T, et al. Safety and efficacy of the new PDE4 inhibitor roflumilast administered to patients with exercise-induced asthma over 4 weeks. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A505.
93. Sturton G, Fitzgerald M. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of COPD. *Chest* 2002;121:192-6.