



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Agostinho José Lopes Cordeiro

Remodelagem das vias aéreas na Asma:
fisiopatologia, prevenção e terapêutica
futura

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Agostinho José Lopes Cordeiro
Remodelagem das vias aéreas na Asma:
fisiopatologia, prevenção e terapêutica
futura

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pneumologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Prof. Doutora Marta Susana Monte Iro Drummond
Freitas

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular “Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante”

Eu, Agostinho José Lopes Cordeiro, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801110, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2011

Assinatura: Agostinho José Lopes Cordeiro

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: AGOSTINHO JOSÉ LOPES CORDEIRO

Endereço electrónico: med05110@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 936716025

Número do Bilhete de Identidade: 12928200

Monografia:

REMODELAGEM DAS VIAS AÉREAS NA ASMA: FISIOPATOLOGIA, PREVENÇÃO E TERAPÊUTICA
FUTURA

Orientador:

PROFESSORA DOUTORA MARTA SUSANA MONTE IRO DRUMMOND FREITAS

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto:

PNEUMOLOGIA

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 14/04/2011

Assinatura: Agostinho José Lopes Cordeiro

Índice	
Título.....	1
Autor	1
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	2
Resumo	3
Introdução.....	5
Material e Métodos.....	6
Resultados	7
Discussão.....	7
1) Patogenia.....	7
2) Componentes da remodelagem das vias aéreas	8
Fibrose	9
Alterações epiteliais	10
Espessamento do músculo liso das vias aéreas.....	10
Angiogénese e neovascularização	12
3) Fisiopatologia	12
Estreitamento das vias aéreas.....	13
Hiper-reactividade das vias aéreas	13
4) Implicações terapêuticas.....	14
Corticoesteróides.....	15
Agonistas β 2	17
Antagonistas dos receptores de leucotrienos.....	18
Imunoglobulina E como um alvo terapêutico (Omalizumab)	19
Anticolinérgicos	20
5) Futuras terapêuticas.....	21
Terapias baseadas em Citocinas e Quimiocinas	21
Conclusão	23
Agradecimentos	24
Bibliografia.....	25
Quadros e figuras.....	32
Anexos	36

Remodelagem das vias aéreas na Asma: fisiopatologia, prevenção e terapêutica futura

Airway remodeling in Asthma: pathophysiology, prevention and future therapy

Autor: Agostinho José Lopes Cordeiro, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, sob a orientação da Professora Doutora Marta Drummond.

Serviço: Serviço de Pneumologia do Hospital do São João

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Al. Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto, PORTUGAL

Director: Professor Doutor José Agostinho Marques Lopes

Endereço electrónico para contacto: med05110@med.up.pt

Lista de abreviaturas e siglas

ABAL - Agonistas- β 2 de acção longa

ABAC - Agonistas- β 2 de acção curta

bFGF - factor de crescimento básico de fibroblastos

CI - corticosteróides inalados

EMTU - unidade trófica epitélio-mesênquima

HRVA - hiperreatividade das vias aéreas

IFN γ – Interferão γ

IgE - imunoglobulina E

IL - Interleucina

LBA - lavado broncoalveolar

LTs - leucotrienos

MB - membrana basal

MBR - membrana basal reticular

MEC - matriz extracelular

MLVA - músculo liso das vias aéreas

PDGF - factor de crescimento derivado de plaquetas

TCAR - TC de alta resolução

TGF- β - factor de crescimento tumoral beta

Th2 - T helper 2

VEGF - factor de crescimento endotelial vascular

VEMS - Volume Expiratório Máximo no 1º segundo

RESUMO

A remodelagem das vias aéreas refere-se às mudanças estruturais que ocorrem na parede das vias aéreas na asma. Estas mudanças estruturais incluem o destacamento epitelial, fibrose subepitelial, aumento do músculo liso das vias aéreas, hiperplasia de células caliciformes, hiperplasia das glândulas mucosas, proliferação de vasos sanguíneos (angiogénese) e edema das vias aéreas. Cada uma destas alterações pode contribuir para o espessamento da parede, hiperreatividade das vias aéreas (HRVA), e uma progressiva perda irreversível da função pulmonar. A sequência exacta dos eventos que ocorrem durante o processo de remodelagem e os mecanismos que regulam estas alterações permanecem mal compreendidos.

As mudanças estruturais podem ser observadas desde o início da doença. Alguns aspectos da remodelagem das vias respiratórias podem ser explicados como uma consequência da inflamação T helper 2 (Th2), embora também tenha sido sugerido que a inflamação e remodelagem exagerada observadas nas vias aéreas dos asmáticos são a consequência do dano e respostas de reparação anormais, decorrentes da susceptibilidade do epitélio brônquico aos componentes do ambiente inalado.

Actualmente, não existem tratamentos eficazes que parem ou revertam as alterações de remodelagem e os seus efeitos sobre a função pulmonar. A procura de novas terapias que possam atingir directamente os componentes individuais do processo de remodelagem deve ser uma prioridade. Nesta revisão, é descrita a actual compreensão do processo de remodelagem e dos mecanismos que regulam o seu desenvolvimento, como também o impacto de terapias actualmente disponíveis e o papel central que as citocinas Th2 têm na inflamação asmática, sugerindo que podem ser excelentes alvos terapêuticos na remodelagem das vias aéreas.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, remodelagem, hiperreatividade, inflamação, corticosteróides, citocinas, intervenção precoce, novas terapias.

ABSTRACT

Airway remodeling refers to the structural changes that occur in the airway wall in asthma. These structural changes include epithelial detachment, subepithelial fibrosis, increased airway smooth muscle (ASM) mass, goblet cell hyperplasia, mucus gland hyperplasia, proliferation of blood vessels and airway edema. Each can contribute to thickening of the airway wall, airway hyperresponsiveness (AHR), and a progressive irreversible loss of lung function. The precise sequence of events that take place during the remodeling process and the mechanisms regulating these changes remain poorly understood.

Structural changes can be observed from early onset of the disease. Some aspects of airway remodeling can be explained as a consequence of T helper 2 (Th2) inflammation, although it has also been suggested that the exaggerated inflammation and remodeling seen in asthmatic airways is the consequence of abnormal injury and repair responses stemming from the susceptibility of bronchial epithelia to components of the inhaled environment.

Currently, there are no effective treatments that halt or reverse the changes of airway remodeling and its effects on lung function. The search for novel therapies that can directly target individual components of the remodeling process should be made a priority. In this review, it is described the current understanding of the airway remodeling process and the mechanisms regulating its development, and also the impact of currently available therapies and the central role of cytokines in asthmatic inflammation, suggesting that may be excellent therapeutic targets in airway remodeling.

KEYWORDS: Asthma, remodeling, airway hyperresponsiveness, inflammation, corticosteroids, cytokines, early intervention, new therapies.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas que está entre as condições crónicas mais comuns nos países ocidentais, afectando 1 em cada 7 crianças e 1 em cada 12 adultos¹, e é responsável anualmente por 1500 mortes evitáveis¹, bem como 20 milhões de dias de trabalho perdidos¹.

Na generalidade, mas nem sempre, a asma está associada à atopia. Este facto levou a que fosse em grande parte considerada como uma doença alérgica juntamente com outras doenças atópicas. No entanto, a prevenção da asma não foi atingida com estratégias de redução de alérgenos². Uma vez estabelecida não há cura e nem há, no momento, nenhum medicamento que possa alterar a história natural da doença².

O termo Remodelagem na asma refere-se às mudanças estruturais dos órgãos e tecidos que ocorrem na patogénese da doença, envolvendo todos os componentes da parede das vias aéreas, incluindo a submucosa, epitélio e camadas de músculo liso assim como estruturas vasculares³. A Remodelagem das vias aéreas é uma característica central da asma, interligando a inflamação com a HRVA, e está relacionada com a gravidade da doença⁴. Os principais componentes da remodelagem são o aumento da espessura epitelial com hiperplasia de células caliciformes e aumento da secreção de muco; fibrose com a deposição anormal de componentes da matriz extracelular (MEC) na membrana basal (MB) abaixo da camada epitelial e na submucosa profunda⁵; aumento da espessura do músculo liso devido à hiperplasia das células musculares e miofibroblastos; e angiogénese⁵.

Como resultado dessas alterações, existe um aumento da HRVA com espessamento da parede das vias aéreas, obstrução do fluxo aéreo, e perda irreversível da função pulmonar³. Os mecanismos que regulam as alterações das vias respiratórias e a ordem em que essas se desenvolvem permanecem pouco compreendidos. Embora as alterações estruturais estejam fortemente correlacionados com a inflamação, os aspectos da remodelagem podem ocorrer independentemente da inflamação das vias aéreas e podem preceder a apresentação de asma sintomática³. Estudos recentes têm demonstrado que a remodelagem é observada desde o início precoce da doença⁴. Coerente com esta hipótese, tem sido demonstrado que, apesar da obstrução "irreversível" das vias aéreas se correlacionar fortemente com a duração e gravidade da asma, a maior taxa de perda de função das vias aéreas ocorre logo após o diagnóstico⁶.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa Literária

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados da “Natural Library of Medicine PubMed – Medline” de artigos e revistas científicas referentes ao tema, publicados entre 2000 - 2011, com as seguintes palavras-chave: “Airway remodeling in asthma AND (therapy OR Future therapy OR Novel therapeutic targets)”. Alguns artigos publicados anteriormente à data estabelecida, foram incluídos no trabalho pelo facto de se tratar de estudos de referência nesta matéria.

Seleccção de Artigos

Foram obtidos 416 artigos, dos quais 370 foram excluídos por leitura de título e resumo, ou por leitura de texto completo, tendo sido incluídos 46 artigos. Para além destes, foram ainda incluídos 16 artigos encontrados na bibliografia de artigos obtidos na pesquisa referida juntamente com artigos citados em “Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010”.

RESULTADOS

No total, foram incluídos resultados e considerações presentes em 62 artigos referidos nesta tese.

DISCUSSÃO

PATOGENIA

A asma é o resultado de múltiplas interacções entre factores genéticos e ambientais⁷. De acordo com *Holgate et al*⁷, a maioria dos doentes apresentam respostas agudas de hipersensibilidade imediata a alergéneos comuns, que levam à obstrução variável das vias aéreas, através da activação da desgranulação de mastócitos por uma via dependente da imunoglobulina E (IgE). Isto conduz a uma resposta inflamatória que geralmente envolve a polarização de linfócitos T para o tipo T helper 2 (Th2) com a produção de uma série de mediadores, quimiocinas e citocinas⁷.

A inflamação alérgica é então caracterizada pela predominância de linfócitos do tipo Th2 e dos seus produtos, tais como Interleucina (IL) -4, IL-5 e IL-13, mediadores necessários para o desenvolvimento de eosinofilia das vias respiratórias e produção de IgE³. Embora seja geralmente aceite que a resposta imune mediada por células Th2 contra antígenos inócuos desempenhe um papel no desencadeamento da atopia⁸, a razão para o aumento da prevalência das doenças alérgicas que ocorreu durante as últimas décadas nos países desenvolvidos ainda é um assunto de controvérsia. Após provocação com antígeno em doentes com asma alérgica, os linfócitos Th2 aumentam nas vias respiratórias e a sua activação é suficiente para induzir inflamação crónica e as alterações patológicas associadas à asma⁹.

No entanto, uma grande proporção de asmáticos não pode ser classificada com base na definição de mecanismos imunológicos e pode até ser considerada como não-atópica¹⁰. A presença de múltiplas e separadas síndromes em doentes com asma tem levado a definir a existência de diferentes fenótipos⁸. A correcta classificação fenotípica pode ser útil na intervenção terapêutica na asma e na compreensão da sua fisiopatologia, mas a falta de marcadores específicos impede o estabelecimento de métodos padronizados para definir fenótipos⁸.

COMPONENTES DA REMODELAGEM DAS VIAS AÉREAS

A unidade trófica epitélio-mesênquima (EMTU) é um conceito apresentado por biólogos que estudam o desenvolvimento pulmonar¹¹ para exprimir que a saúde das vias respiratórias depende da manutenção da sinalização normal entre o epitélio e o mesênquima subjacente¹¹. *Holgate et al*¹² propõe que o distúrbio deste estado trófico leva à remodelagem das vias aéreas (Fig 1). Conceptualmente, se a remodelagem é impulsionada por processos

inflamatórios crónicos e é de importância fundamental para o fenómeno da HRVA¹³, então, tem importantes implicações nas decisões de tratamento.

Fibrose

Fibrose na parede das vias aéreas é uma característica central da remodelagem na asma³. Durante a remodelagem, a MB verdadeira torna-se suportada por excesso desordenado de proteínas da MEC e, juntas, constituem a membrana basal reticular (MBR)¹¹. Tem sido demonstrado que o espessamento da MBR se correlaciona com limitação do fluxo aéreo e HRVA na asma leve¹⁴, mas não com a distensibilidade das vias aéreas¹⁴.

Um aumento na espessura da camada imediatamente abaixo da MB verdadeira, denominado fibrose subepitelial, tem sido uma observação considerada invariável na asma e uma mudança precoce relativamente ao estado normal¹⁵. A espessura da camada subepitelial aumenta com a gravidade da doença, mas não é claro se está relacionada com a duração da doença¹⁵. Uma fibrose deste tipo deve-se ao aumento da deposição de matriz extracelular, particularmente de colagéneo tipo I e III, fibronectina e proteoglicanos devido à activação de fibroblastos⁴, como resultado da sobre-regulação de uma série de citocinas e factores de crescimento, tais como o factor de crescimento tumoral beta (TGF- β) e interleucina 11 (IL-11), que são produzidos pelas células estruturais e células inflamatórias, principalmente eosinófilos⁴.

*Tang et al*³ sugeriu que a fibrose da MBR por si só pode conduzir à progressão da remodelagem, contribuindo significativamente para outras mudanças estruturais como a hiperplasia do músculo liso das vias aéreas (MLVA). Proteínas da MEC podem, também, estimular a proliferação de músculo liso por diversos mecanismos¹⁶. No entanto, o tratamento

com corticosteróides não tem efeito sobre a produção de proteínas da matriz pelas células musculares lisas¹⁶.

Alterações epiteliais

O destacamento do epitélio é uma característica da remodelagem das vias respiratórias⁴. Usando coloração TUNEL e p85 PARP (Poly ADP-ribose polymerase), foi demonstrado que células epiteliais brônquicas em doentes com asma sofrem mais apoptose do que células epiteliais em controlos normais¹⁷. O dano epitelial está associado à HRVA, e tem sido relatada na asma grave e fatal¹⁸ e é observada em doentes com asma recentemente diagnosticada, sugerindo que a inflamação da mucosa é um evento precoce¹⁸. A descamação epitelial, como detectado pelo esputo induzido ou lavado broncoalveolar (LBA), ocorre a uma taxa quatro vezes superior do que a observada em indivíduos normais¹⁷.

Na asma, há descamação epitelial e metaplasia, bem como a hiperplasia de células caliciformes e aumento da produção de muco (Fig.2)³. Esta hiperplasia de células caliciformes também pode contribuir para o espessamento da camada epitelial, contribuindo por sua vez para HRVA e obstrução das vias respiratórias fixas³. Porém, nem a distribuição de muco nem o grau de hiperplasia das células caliciformes se correlaciona com a gravidade da asma¹⁹.

Espessamento do músculo liso das vias aéreas

O espessamento da camada muscular lisa é uma das alterações observadas durante a remodelagem²⁰. O volume do músculo liso na parede brônquica é maior nos casos fatais e

não-fatais de asma do que nos controlos²⁰. As estimativas do aumento da massa de músculo liso na asma não-fatal alcançam 50 a 200% e na asma fatal 200 a 400%²¹. Quando esta distinção foi feita²¹, os indivíduos com asma de longa data, tinham uma massa miocitária nas vias respiratórias pequenas 4 vezes aumentada comparativamente aos controlos, enquanto indivíduos mais jovens, com uma duração mais curta, tinham apenas um aumento de 2 vezes¹³. O espessamento da parede aumenta com a gravidade e duração da asma²¹.

Tanto a hipertrofia como a hiperplasia têm sido sugeridas como possíveis causas para o aumento de volume MLVA na asma¹³, não sendo, no entanto, os mecanismos que regulam a hiperplasia do MLVA na asma bem compreendidos.

Os níveis de um grande número de potenciais mitogéneos do MLVA estão aumentados pela inflamação nas vias respiratórias dos asmáticos³.

Os estudos morfológicos confirmam a presença de hipertrofia da MLVA em alguns asmáticos, mas não em todos²⁰. O aumento do tamanho da célula muscular lisa parece correlacionar-se negativamente com o VEMS (Volume Expiratório Máximo no 1º segundo) após broncodilatador e distingue entre asma grave persistente e doença ligeira²⁰.

A migração celular do MLVA provavelmente também promove a remodelagem na asma crónica. Uma evidência sugere que a proliferação de células musculares lisas migra ao longo de gradientes quimiotáticos (Fig.3)²². Um aumento da quimiotaxia de células musculares lisas tem sido demonstrado para PDGF, TGF β , bFGF, e IL-1 β ²². Curiosamente, o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente indutor da migração do músculo liso vascular, não tem efeito sobre a quimiotaxia do MLVA²³. Foi demonstrado que os corticosteróides inibem esta migração celular *in vitro*²³. Os inibidores da Fosfodiesterase 4 (PDE4) e os agonistas- β 2 têm um efeito mais modesto, mas podem ser reforçados com baixas concentrações de corticosteróides²³.

Angiogénese e neovascularização

Há evidências de angiogénese e remodelagem vascular em muitas doenças inflamatórias, incluindo a asma²⁴. Alterações na microcirculação da parede das vias respiratórias que surgem como consequência da angiogénese, podem contribuir para o edema da parede das vias aéreas²⁵. A densidade de vasos pode correlacionar-se com a gravidade da doença³.

A angiogénese ocorre como resultado da replicação de angioblastos residentes nas vias respiratórias e também do recrutamento de células-tronco mesenquimatosas CD34 positivo em circulação²⁴. A vascularização observada na asma é dependente do VEGF e da expressão do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR-1 e -2)²⁴. De facto, o número de células que expressam VEGF correlacionou-se com parâmetros de HRVA²⁴.

FISIOPATOLOGIA

A redução do VEMS e o aumento da HRVA são usados como rotina no diagnóstico clínico de asma²⁶. A reactividade das vias aéreas é avaliada medindo as mudanças no VEMS após exposição a doses crescentes de substâncias irritantes (como a metacolina). Um aumento da HRVA é expressa como a concentração de broncoconstritor que provoca um declínio de $\geq 20\%$ no VEMS sustentado por 3 minutos²⁶.

Os parâmetros fisiológicos HRVA e VEMS estão interligados. Uma revisão da literatura e a experiência clínica sugerem que a maioria dos indivíduos com o fenótipo clássico de asma não vai desenvolver limitação do fluxo aéreo clinicamente relevante¹³. As

consequências clínicas da remodelagem incluem obstrução fixa das vias aéreas e aumento da HRVA²⁶.

Estreitamento das vias aéreas

O estreitamento das vias aéreas é a via final comum que leva aos sintomas e às alterações fisiológicas na asma⁴. Edema das vias respiratórias, hiper-secreção de muco e espessamento das mesmas devido à remodelagem e à contracção da musculatura lisa, contribuem todos para o desenvolvimento de estreitamento das vias respiratórias na asma⁴. Recentemente, as vias aéreas periféricas, incluindo o tecido pulmonar, têm sido reconhecidas como um local predominante de obstrução ao fluxo aéreo em asmáticos²⁷. Através de medições directas, demonstrou-se o aumento dramático das contribuições das vias aéreas distais à resistência pulmonar total em doentes com asma moderada a grave, quando comparado com asmáticos ou doentes que têm asma leve²⁷.

Hiper-reactividade das vias aéreas

A hiper-reactividade das vias aéreas (HRVA) é um distúrbio funcional característico da asma, que está ligado à inflamação e disfunção destas²⁷. Tem sido sugerido que o aumento do volume e contractilidade das células musculares lisas²⁸ e o espessamento edematoso das paredes das vias aéreas²⁷, além de mudanças estruturais na própria parede²⁷, ampliam o estreitamento das vias respiratórias por razões puramente geométricas.

A diminuição da distensibilidade das vias respiratórias na asma foi relatada como tendo uma fraca correlação inversa com o aumento da fibrose subepitelial¹³. Assim, se concluindo que a fibrose leva à diminuição da complacência¹⁴.

A TCAR (TC de alta resolução) mostra-se promissora na avaliação de relações estrutura-função na asma²⁹. A TCAR revelou um aumento na relação entre espessura da parede brônquica e diâmetro dos brônquios nas grandes vias aéreas da asma²⁹. *Kasahara* e colaboradores³⁰ relataram que, após duas semanas de corticosteróides orais para minimizar as alterações reversíveis na espessura da parede das vias aéreas, a espessura da parede, avaliada por TCAR se correlacionou com fibrose subepitelial, avaliada pela biópsia. Além disso, a espessura aumentada da parede foi associada a um aumento da limitação do fluxo aéreo³¹. A espessura de parede na TCAR correlaciona-se com a duração da asma tão bem como os índices convencionais de gravidade e controlo da asma³².

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O uso de corticosteróides inalados, agonistas adrenérgicos β_2 de curta e longa acção e de inibidores dos leucotrienos fornece um bom controlo da doença para a maioria dos doentes asmáticos²⁶. No entanto, nenhuma dessas terapias é dirigida especificamente para as vias de causalidade subjacentes da asma.

Com a definição de mecanismos críticos na indução da inflamação permanente e remodelagem das vias respiratórias, a situação está prestes a mudar com várias novas abordagens emocionantes no horizonte.

Corticoesteróides

Devido à remodelagem ser pensada como um resultado da inflamação crónica na parede brônquica, por conseguinte, os corticosteróides ao reduzirem ou reverterem a inflamação, podem, também, prevenir ou condicionar a remodelagem. Tem sido evidenciado que os corticosteróides melhoram a fibrose subepitelial e reduzem significativamente a neo-vascularização das vias respiratórias⁷. *Chetta et al*³³ refere que os corticosteróides inalados (CI) são, actualmente, a terapia anti-inflamatória mais eficaz na remodelagem das vias aéreas (Quadro 1). *Diamant et al*³⁴ relata que um tratamento prolongado com CI resulta numa melhoria sustentada dos sintomas e função pulmonar associada a uma diminuição da medicação de urgência, de exacerbações e da hiper-reatividade em adultos e crianças. Muitos estudos^{24, 35, 36} *in vivo* têm examinado os efeitos anti-remodelagem putativos dos CI: reversão do aumento da membrana basal reticular e da espessura da parede brônquica em doentes com asma³⁵ e diminuição concomitante da expressão da actina do músculo liso (α -SMA) nas vias respiratórias periféricas e na vascularização da submucosa^{24, 36}.

Actualmente a Fluticasona e Budesonida representam os CI mais amplamente usados em monoterapia ou em combinação com um Agonista β 2 de acção longa num inalador⁸.

Uma vez que, tal como descrito, a remodelagem nas vias aéreas periféricas é crítica para a função pulmonar e gravidade da asma, um dos alvos importantes da terapia da asma são as vias aéreas periféricas. Até à data, pensava-se que as partículas de CI praticamente não chegavam às vias periféricas. Recentemente, novos tipos de CI, como o HFA-beclometasona ou HFA-ciclesonida, mostraram alta deposição nas vias aéreas periféricas e parênquima pulmonar, pois as partículas são ultra-finas⁸. *Hauber et al*³⁷ relatou que a inflamação eosinofílica em vias aéreas periféricas foi suprimida pelo HFA-flunisolida em asmáticos³⁷. *Bergeron et al*³⁶ demonstrou uma redução da área de músculo liso e uma melhoria da

limitação do fluxo respiratório periférico com HFA-flunisolida, comparativamente às vias respiratórias centrais, em doentes com asma ligeira a moderada, sugerindo que o tratamento com CI, de partículas de tamanho menor, seria eficaz para tratar a inflamação e remodelagem nas vias periféricas³⁶.

Uma vez que alguns componentes da remodelagem são resistentes à terapia com CI³³, pressupõe-se que a intervenção precoce seja uma estratégia importante para prevenir a remodelagem das vias aéreas. *Haahtela* et al³⁸ relatou que um atraso no início da terapia CI induz limitação do fluxo aéreo irreversível, causado pela remodelagem das vias respiratórias. Um grande número de doentes com asma grave, mostrando limitação irreversível do fluxo aéreo, tem uma duração significativamente maior de asma em comparação com aquelas com asma leve a moderada³⁸. Pode-se então especular que um número considerável de doentes com asma grave não recebe a terapia adequada na fase inicial da asma³⁹.

Há evidências de que o declínio anual da função pulmonar possa ser retardado por intervenção com CI²¹. Em crianças com asma tratada com terapias não-corticosteróides que foram posteriormente tratadas com CI tiveram um declínio anual retardado do VEMS previsto enquanto cresciam, em comparação com o grupo tratado inicialmente com CI³⁹. Estes relatos dão evidências convincentes de que o tratamento precoce com CI pode prevenir o desenvolvimento das mudanças estruturais das vias respiratórias que levam à irreversibilidade da função pulmonar, mas não revertem essas alterações uma vez que tenham surgido.

Um estudo demonstrou que tanto a introdução tardia como precoce de CI resultou em aumentos semelhantes no VEMS, apesar de a introdução precoce ter resultado numa melhoria maior na reactividade brônquica³³. Importa ressaltar que, apesar da reactividade das vias aéreas melhorar na maioria dos estudos a longo prazo, não retorna aos limites normais³⁹. Portanto, a rápida melhoria da reactividade das vias respiratórias é causada por uma redução

da inflamação, e a melhoria gradual a longo prazo é provável que se relacione com a resolução da remodelagem³⁹.

Descobriu-se que os doentes com asma tratados com dipropionato de beclometasona tendem a ter um número reduzido de vasos e de percentagem da área de vascularização³³. Estes resultados mostram que em pacientes com asma ligeira a moderada, os CI podem reduzir significativamente, não só, as células inflamatórias, mas também, o espessamento da membrana basal e a componente vascular (angiogénese) da remodelagem, sugerindo uma potencial reversibilidade das alterações estruturais na asma³³.

Agonistas β 2

Embora os CI e os Agonistas- β 2 de acção longa (ABAL) sejam realmente o tratamento base para a asma, o seu efeito sobre a remodelagem das vias respiratórias permanece incerto⁴⁰. Os Agonistas- β 2 actuam predominantemente por um mecanismo broncodilatador através do relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas⁸. A combinação de corticosteróides e ABAL resulta em melhor controlo dos sintomas e redução da inflamação das vias respiratórias, do que doses elevadas de corticosteróides apenas⁸, sugerindo que as duas classes de fármacos interagem num nível molecular ainda não esclarecido. Um efeito sinérgico de corticosteróides em combinação com ABAL resulta numa diminuição da massa muscular lisa brônquica através da limitação da taxa de proliferação destas células⁴¹. Recentemente, investigou-se em fibroblastos do pulmão em cultura, os efeitos da combinação de ABAL (formoterol) ou ABAC (Agonistas- β 2 de acção curta) (salbutamol) com um corticosteróide (dipropionato de beclometasona)⁴². A combinação de CI e ABAL ou ABAC

potenciou o efeito anti-proliferativo dos CI em fibroblastos de pulmão humano, enquanto ABAL e ABAC por si só não foram eficazes⁴².

Além disso, os CI e Agonistas- β 2 reduziram a produção de fibronectina induzida por TGF- β , demonstrando a sua capacidade de reduzir a deposição de MEC⁸. Em conclusão, o salbutamol (ABAC) e formoterol (ABAL) mostraram a mesma actividade anti-proliferativa e anti-remodelagem aditivas quando adicionados à beclometasona⁸. Estes dados sugerem que o tratamento precoce combinado com corticosteróides e Agonistas- β 2 melhoram os sintomas da asma inibindo os sinais inflamatórios e actuando em miofibroblastos, atrasando, assim, o aparecimento de fibrose subepitelial e a secreção de factores inflamatórios.

Antagonistas dos receptores de leucotrienos

A descoberta de que os leucotrienos (LTs), além das suas propriedades broncoactivas, podem mimetizar diversas características da asma, incluindo a hiper-reatividade, inflamação e remodelagem das vias respiratórias, introduziu um novo foco na investigação e no desenvolvimento de novas terapias⁸. Entretanto, vários estudos têm confirmado a presença aumentada de LTs no condensado exalado brônquico de doentes com asma e o seu papel como indicadores da actividade anti-inflamatória dos corticosteróides e anti-leucotrienos, sugerindo a sua utilização como um biomarcador ou como um meio de *follow-up* da terapia⁴³.

Na verdade, a combinação de CI e antagonistas dos receptores dos leucotrienos é a terapia de controlo mais comumente prescrita em doentes com asma leve persistente⁴⁴, devido à sua melhoria rápida da função pulmonar ao longo do tempo e dos seus efeitos anti-inflamatórios e broncodilatadores⁴⁴.

Quanto à acção anti-inflamatória dos antagonistas do receptor LT-Cis, muitos estudos têm evidenciado que esses antagonistas reprimem a infiltração eosinofílica na inflamação alérgica das vias respiratórias⁴³. A administração de LTD4 nas vias respiratórias eleva a permeabilidade vascular dose-dependente⁴³. Devido a este efeito sobre a permeabilidade vascular, os LTs induzem edema brônquico, que é um dos sintomas associados com a inflamação das vias respiratórias e essa reacção é significativamente suprimida pela administração de Montelukaste⁴⁴, que suprime também a secreção mucosa das vias respiratórias⁴³.

Imunoglobulina E como um alvo terapêutico (Omalizumab)

O papel fundamental da IgE em aumentar a captação de alérgenos pelas células dendríticas e activando os mastócitos e basófilos para a libertação de mediadores⁷ tem proporcionado uma forte base para modular esta molécula chave da resposta alérgica. O Omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-IgE humano, que quando administrado em asmáticos alérgicos, inibe a fase precoce e tardia das respostas inflamatórias induzida por alérgenos⁴⁵. Ensaio clínico^{46, 47} têm demonstrado que o Omalizumab está associado a melhorias no controlo dos sintomas e redução da dose de CI, resultando em menor número de exacerbações e representando um benefício para aqueles doentes que permanecem não controlados sob tratamento optimizado ou que não conseguem tolerar a terapia padrão. O seu mecanismo de acção baseia-se na redução dos níveis séricos de IgE circulante livre e diminuindo a alta afinidade deste com os receptores IgE (FceRI) nos basófilos e mastócitos⁴⁶. Quando combinado com a terapia de manutenção, o Omalizumab melhora efectivamente o controlo da doença permitindo uma redução da dose diária de CI em dois terços dos doentes

com asma alérgica^{46, 47}. O Omalizumab está, actualmente, disponível na clínica como um tratamento da asma grave mediada por IgE⁴⁸.

Anticolinérgicos

Um estudo recente⁴⁹ determinou que a adição de agentes anticolinérgicos aos agonistas β 2 reduziu o uso de recursos de saúde e eventos adversos em doentes com asma.

Tem-se demonstrado⁵⁰ que a estimulação *in vitro*, com factores de crescimento, de receptores muscarínicos M3 aumenta a proliferação do MLVA. Devido a que, tanto a expressão de factores de crescimento, quanto a libertação de acetilcolina estão aumentadas na inflamação alérgica⁵¹, é possível que os anticolinérgicos protejam *in vivo* a remodelagem do MLVA induzida por alérgenos⁵⁰. Um estudo recente⁵² sugeriu que o tratamento com tiotrópio inalado inibiu consideravelmente o aumento da massa de músculo liso das vias aéreas, a expressão de miosina, e a contractilidade na asma alérgica. Estes resultados indicam um papel proeminente para a acetilcolina na remodelagem *in vivo* do músculo liso das vias respiratórias induzida por alérgenos, um processo que tem sido considerado até agora como sendo causado principalmente por factores de crescimento e outros mediadores de inflamação⁵⁰. Portanto, os agentes anticolinérgicos podem ser benéficos na prevenção da remodelagem das vias aéreas asmáticas.

FUTURAS TERAPÊUTICAS

Terapias baseadas em Citocinas e Quimiocinas

O papel central que as citocinas Th2 têm na inflamação asmática sugere que podem ser excelentes alvos terapêuticos. Um grande número de citocinas foi identificado como potencialmente importantes na asma, mas até agora nenhuma resultou numa dramática resposta clínica⁵³, levantando a importante questão de saber se a inibição de uma única citocina é suficiente para uma doença tão heterogénea e complexa como a asma.

Ambas as Interleucinas IL-4 e IL-13 são fundamentais na comutação de isótipos de Imunoglobulinas (Ig) pelas células B para a produção de IgE⁷, enquanto, diferente da IL-13, a IL-4 é crítica para a manutenção do fenótipo Th2⁷. Foi produzida uma forma recombinante humana solúvel *Nuvance* (receptor IL-4) consistindo na porção extracelular da IL-4R α humana considerada não-imunogénica⁵⁴. Dois pequenos ensaios de fase II do receptor IL-4 inalado em doentes com asma ligeira a moderada demonstraram eficácia em permitir a remoção de CI sem recidiva^{54, 55}.

As propriedades extensas de IL-13 na regulação da produção de IgE, na inflamação eosinofílica, hiperplasia muscular das vias respiratórias, indução de hiperplasia das células caliciformes com produção excessiva de muco, recrutamento de monócitos, macrófagos e células T nas vias respiratórias, torna-a num alvo terapêutico chave para a asma⁵⁶. O bloqueio selectivo da IL-13 foi realizado em camundongos através de uma forma solúvel da cadeia IL-13R α 2, levando à reversão da HRVA e da produção de muco num camundongo sensibilizado ao alergéneo exposto⁵⁷.

A IL-9 tem um papel no desenvolvimento da asma, incluindo a inflamação eosinofílica, hiper-reatividade brônquica, níveis elevados de IgE e secreção de muco aumentada⁷. Tem-se mostrado que a sobre-expressão de IL-9 em modelos animais resulta em muitas características da asma, incluindo o aumento da inflamação alérgica e a HRVA, enquanto o bloqueio das acções da IL-9 reduz a inflamação e a hiper-reatividade em modelos de rato⁵³. Um estudo de fase I com anticorpo monoclonal específico para IL-9 (MEDI-528) em voluntários saudáveis foi concluído sem problemas⁵³.

A citocina Interferão- γ (IFN γ) de tipo Th1 (um interferão tipo 2) é a mais potente na supressão da inflamação alérgica mediada por células Th2⁵⁸. No entanto, estudos de IFN γ recombinante humana subcutânea na asma têm sido decepcionantes, revelando pouca eficácia quando administrada por inalação⁵⁸. Tem havido mais sucesso com interferões de tipo 1, IFN α e IFN β ⁵⁹. Tem-se relatado que a administração sistémica de IFN α por mais de 18 meses é eficaz no tratamento da asma grave refractária aos corticosteróides, mostrando inversão do perfil de citocinas Th2 em células mononucleares sanguíneas após o tratamento de doentes com asma grave⁵⁹.

Há um número de doentes com asma, cujos sintomas não são adequadamente controlados com tratamentos convencionais, tais como os corticosteróides inalados e ABALs⁵³. A falta de aderência ao tratamento é uma causa importante²⁶, mas a asma refractária, por vezes, responde aos imunomoduladores, como metotrexato em doses baixas, azatioprina e ciclosporina A⁵³. No entanto, estudos revelaram resultados mistos e os efeitos colaterais são, infelizmente, comuns⁶⁰.

O insucesso dos corticosteróides em reduzir os níveis de expressão de TNF nas vias respiratórias asmáticas poderia explicar o porquê desta classe de medicamentos ter efeitos

limitados nas formas mais graves da doença⁶¹. Com base no aumento da expressão de TNF nas vias respiratórias e em células mononucleares no sangue na asma grave, relatou-se a eficácia do receptor TNF solúvel Etanercept⁶². Grandes estudos multicêntricos com o Etanercept e anticorpos monoclonais TNF-específicos estão em desenvolvimento⁵³.

CONCLUSÃO

A asma é uma doença comum que frequentemente tem início na infância e pode persistir ao longo da vida. A remodelagem das vias respiratórias é uma característica da asma, que tem consequências deletérias na função pulmonar, causando HRVA e obstrução das vias aéreas irreversível. Os mecanismos que regulam a remodelagem continuam a ser mal entendidos. Embora a inflamação das vias respiratórias seja conhecida por desempenhar um papel na progressão da remodelagem, outros factores também são susceptíveis de ser importantes na regulação deste processo. A terapêutica actual visa controlar a inflamação das vias respiratórias, e portanto, age indirectamente, para controlar a remodelagem reduzindo a inflamação. Esta abordagem é apenas parcialmente bem sucedida em retardar o desenvolvimento das alterações estruturais nas vias respiratórias. Uma abordagem mais directa que atinja os componentes específicos da remodelagem pode fornecer uma estratégia mais eficaz para prevenir ou reverter as mudanças estruturais e restaurar a função pulmonar. É provável que terapias bem sucedidas tenham como alvo mais do que um desses componentes.

Uma melhor compreensão dos eventos moleculares que conduzem às alterações estruturais podem facilitar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que visem atingir directamente a remodelagem das vias respiratórias e, conseqüentemente, prevenir ou reverter a deterioração da função pulmonar.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Marta Drummond, minha orientadora, pela oportunidade oferecida para realizar esta monografia, pela sua simpatia, disponibilidade e sabedoria na orientação.

Ao Dr. António Morais, pela sua disponibilidade e ajuda.

Ao Pedro Galão, secretário do serviço de Pneumologia, pela disponibilidade e prontidão no esclarecimento de qualquer dúvida.

À minha família, Pais (Agostinho e Lina) e Irmãos (António e Nuno), pela sabedoria, apoio, amizade, amor e confiança que depositam em mim.

À Joaquina, minha companheira de todos os momentos, por toda a dedicação e apoio.

BIBLIOGRAFIA

1. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008;32:1433-42.
2. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci (Lond)* 2010;118:439-50.
3. Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006;112:474-88.
4. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007;56:341-8.
5. Belleguic C, Corbel M, Germain N, et al. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:217-23.
6. Orsida BE, Li X, Hickey B, Thien F, Wilson JW, Walters EH. Vascularity in asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax* 1999;54:289-95.
7. Holgate ST. Novel targets of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:63-71.
8. Folli C, Descalzi D, Scordamaglia F, Riccio AM, Gamalero C, Canonica GW. New insights into airway remodelling in asthma and its possible modulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:367-75.
9. Wills-Karp M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness. *Annu Rev Immunol* 1999;17:255-81.
10. Renauld JC. New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol* 2001;54:577-89.
11. Evans MJ, Van Winkle LS, Fanucchi MV, Plopper CG. The attenuated fibroblast sheath of the respiratory tract epithelial-mesenchymal trophic unit. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:655-7.

12. Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:93-8.
13. Bai TR, Knight DA. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:463-77.
14. Ward C, Johns DP, Bish R, et al. Reduced airway distensibility, fixed airflow limitation, and airway wall remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1718-21.
15. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
16. Johnson PR, Black JL, Carlin S, Ge Q, Underwood PA. The production of extracellular matrix proteins by human passively sensitized airway smooth-muscle cells in culture: the effect of beclomethasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2145-51.
17. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Kruger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:329-37.
18. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.
19. Groneberg DA, Eynott PR, Lim S, et al. Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. *Histopathology* 2002;40:367-73.
20. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1360-8.

21. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:663-9.
22. Lazaar AL, Panettieri RA, Jr. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:488-95; quiz 96.
23. Goncharova EA, Billington CK, Irani C, et al. Cyclic AMP-mobilizing agents and glucocorticoids modulate human smooth muscle cell migration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:19-27.
24. Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:751-7.
25. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:295-301.
26. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010: <http://www.ginasthma.org>. Data da última atualização: Dezembro 2010. Data do último acesso: Março 2011. 2010.
27. Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:236-45.
28. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24:122-8.
29. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:142-6.

30. Kasahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002;57:242-6.
31. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:983-8.
32. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1518-23.
33. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Inhaled steroids and airway remodelling in asthma. *Acta Biomed* 2003;74:121-5.
34. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respir Med* 2007;101:378-88.
35. Capraz F, Kunter E, Cermik H, Ilvan A, Pocan S. The effect of inhaled budesonide and formoterol on bronchial remodeling and HRCT features in young asthmatics. *Lung* 2007;185:89-96.
36. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:983-9.
37. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:58-63.
38. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991;325:388-92.

39. Yamauchi K, Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling. *Allergol Int* 2007;56:321-9.
40. Goulet S, Bihl MP, Gambazzi F, Tamm M, Roth M. Opposite effect of corticosteroids and long-acting beta(2)-agonists on serum- and TGF-beta(1)-induced extracellular matrix deposition by primary human lung fibroblasts. *J Cell Physiol* 2007;210:167-76.
41. Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002;360:1293-9.
42. Descalzi D, Folli C, Nicolini G, et al. Anti-proliferative and anti-remodelling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts. *Allergy* 2008;63:432-7.
43. Hoshino M. Impact of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists on airway remodeling. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004;27:59-64.
44. Tamesis GP, Krawiec ME. Heterogeneity in response to asthma medications. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2007;7:185-9.
45. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1997;99:879-87.
46. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006;100:1907-17.
47. Buhl R, Soler M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2002;20:73-8.

48. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005;35:408-16.
49. Colice GL, Carnathan B, Sung J, Paramore LC. A respiratory therapist-directed protocol for managing inpatients with asthma and COPD incorporating a long-acting bronchodilator. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2005;42:29-34.
50. Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:60-7.
51. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003;33:595-9.
52. Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:1096-102.
53. Holgate ST. Novel targets of therapy in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 2009;15:63-71.
54. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1816-23.
55. Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;107:963-70.

56. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annual review of immunology* 2003;21:425-56.
57. Grunig G, Warnock M, Wakil AE, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998;282:2261-3.
58. Boguniewicz M, Martin RJ, Martin D, et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:133-5.
59. Kroegel C, Bergmann N, Foerster M, et al. Interferon-alphacon-1 treatment of three patients with severe glucocorticoid-dependent asthma. Effect on disease control and systemic glucocorticosteroid dose. *Respiration* 2006;73:566-70.
60. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368:780-93.
61. Tryuen E, Coteur L, Dilissen E, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax* 2006;61:202-8.
62. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-91.

QUADROS E FIGURAS

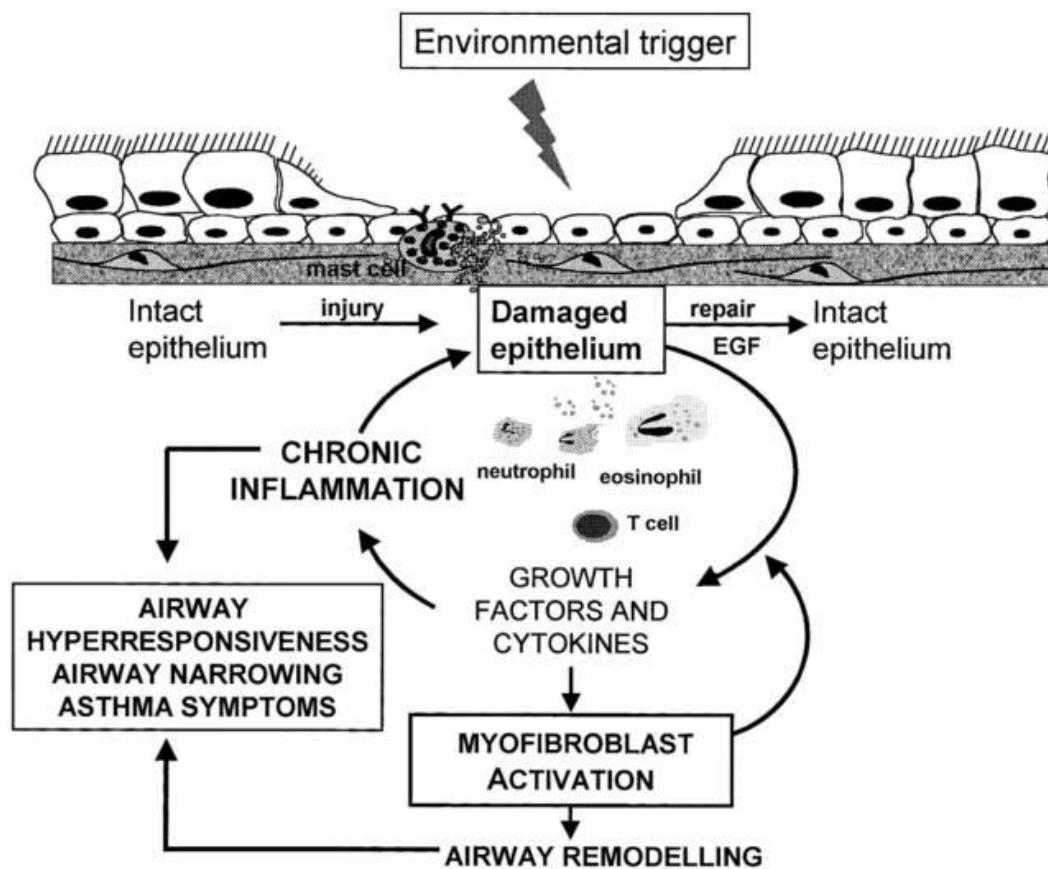


Figura 1: Ativação da unidade trófica epitélio-mesênquima (EMTU) na asma crónica.

Envolve a comunicação entre o epitélio danificado e camada subjacente de fibroblastos que induz proliferação de células mesenquimatosas, levando à remodelagem. Citocinas Th2 produzidas como parte da resposta inflamatória, como interleucinas (IL) -4 e IL-13 interagem com a unidade trófica epitélio-mesênquima para ampliar a remodelagem. EGF = factor de crescimento epidérmico.

Adaptado com permissão de Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma.

Proc Am Thorac Soc 2004;1:93-8.

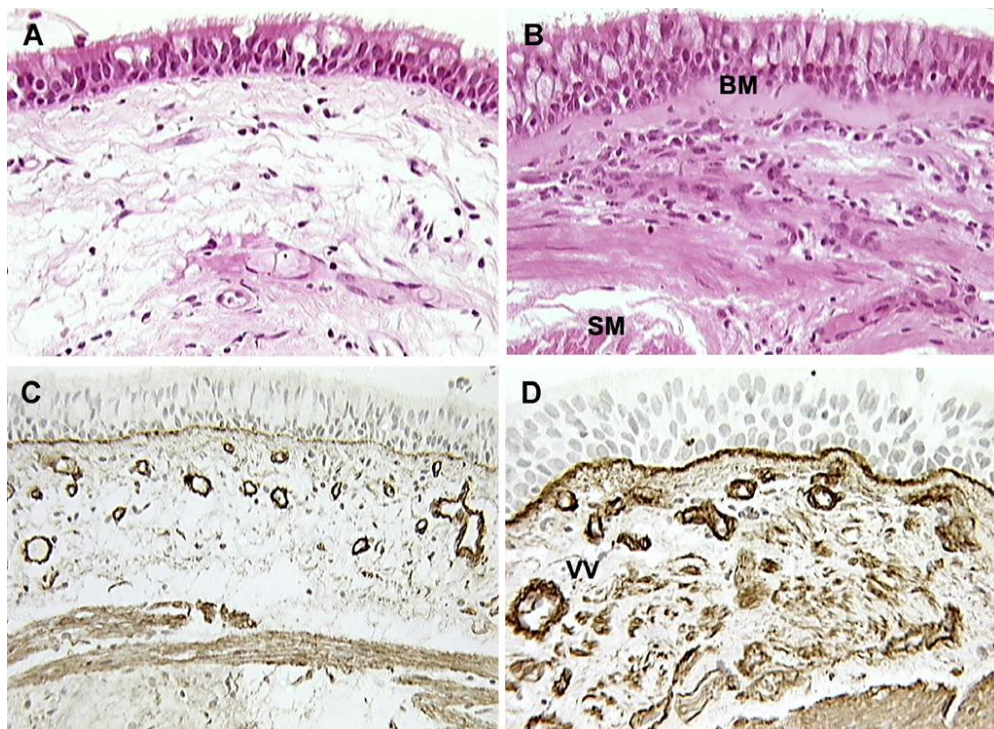


Figura 2: Secções da parede brônquica normal e as de um asmático com alterações da remodelagem das vias aéreas. (A) Coloração H & E das vias aéreas normais do controlo (ampliação original $\times 40$). (B) Coloração H & E das vias aéreas na asma grave. Notar o espessamento de colagénio subepitelial abaixo da membrana basal (BM), células inflamatórias entre a camada muscular lisa (SM) e hiperplasia de células caliciformes no epitélio (ampliação original $\times 40$). (C) Colagénio IV corado de uma via aérea de controlo para demonstrar a membrana basal (ampliação original $\times 40$). (D) Colagénio IV corado das vias aéreas asmáticas mostrando a membrana basal verdadeira abaixo do epitélio e vasos (VV) na submucosa (ampliação original $\times 60$).

Adaptado com permissão de Tang ML, Wilson JW, Stewart AG, Royce SG. Airway remodelling in asthma: current understanding and implications for future therapies. *Pharmacol Ther* 2006;112:474-88.

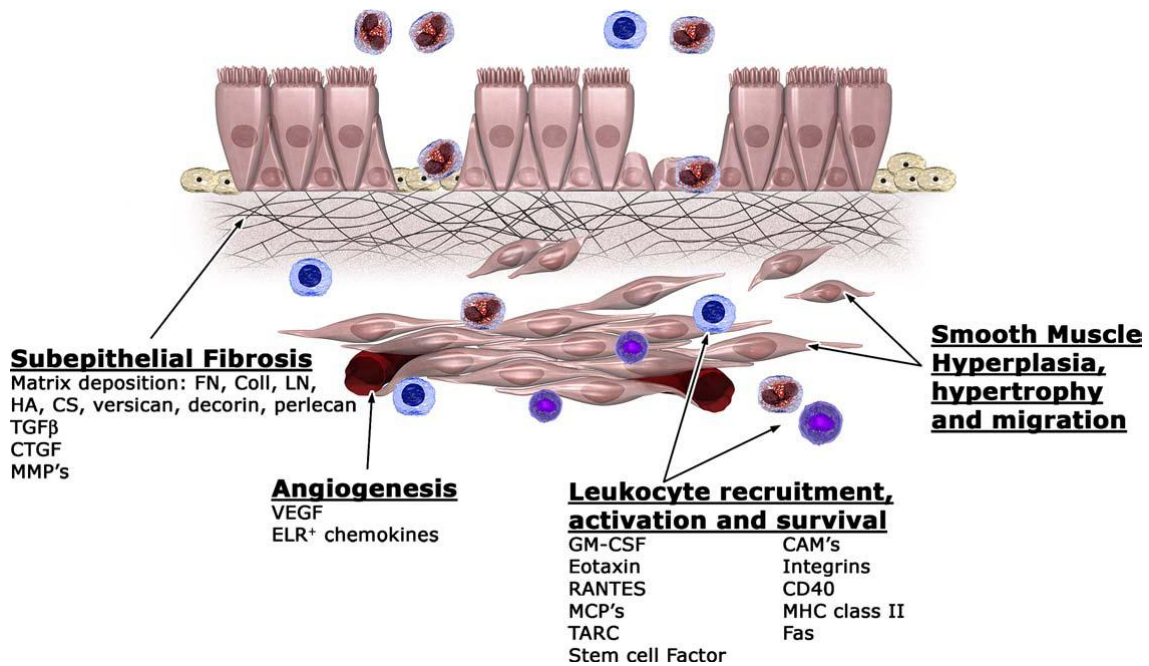


Figura 3: Factores derivados do MLVA que promovem a remodelagem das vias aéreas, incluindo a deposição de matriz, neovascularização brônquica e o recrutamento de leucócitos. Alterações na MEC também afetam a proliferação e migração do MLVA. FN, fibronectina; Coll, colágeno; LN, laminina, HA, ácido hialurónico; CS, sulfato de condroitina; CTGF, factor de crescimento do tecido conjuntivo; TARC, timo e quimiocinas de ativação-regulada; CAM, molécula de adesão celular.

Adaptado com permissão de Lazaar AL, Panettieri RA, Jr. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:488-95;

Efeito	Corticosteróides	Agonistas-β2 de acção longa	Antagonistas dos receptores dos Leucotrienos
Protecção Epitelial	Sim	Sim	Desconhecido
Redução do Espessamento da MBR	Sim	Não	Desconhecido
Inibição da Proliferação do MLB	Não	Sim	Sim
Inibição da Vascularização	Sim	Desconhecido	Desconhecido
Redução do Edema	Sim	Sim	Sim

MBR = Membrana Basal Reticular; MLB = Músculo Liso Brônquico

Quadro 1: Efeitos das terapias anti-asmáticas na remodelagem das vias aéreas na asma.

Adaptado com permissão de Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Inhaled steroids and airway remodelling in asthma. *Acta Biomed* 2003;74:121-5

ANEXOS

Pasta Actual: **Sent**

[Desligar](#)

[Escrever](#) [Endereços](#) [Pastas](#) [Opções](#) [Procurar](#) [Ajuda](#) [Calendário](#) [SpamFilter](#)
[Auto Response](#)

[Lista de](#)

[Mensagens](#) | [Apagar](#) | [Editar mensagem como nova](#) | Anterior | [Próxima](#)

[Encaminhar](#) | [Encaminhar como anexado](#) | [Responder](#) | [Responder a todos](#)

Assunto: Student Thesis/Dissertation

De: med05110@med.up.pt

Data: Qui, Abril 14, 2011 10:40 pm

Para: info@copyright.com

Prioridade: Normal

[Ver cabeçalho completo](#) | [Ver Versão para Impressão](#) | [Descarregar como ficheiro](#)

Opções: *Whitelist:* [Sender](#) | [Domain](#)
Blacklist: [Sender](#) | [Domain](#)

Hello.

My name is Agostinho Cordeiro, and i am a Medical Student from Portugal, studying in the Medical Faculty of Oporto University (FMUP). I am attending the 6th and final year, and, to finish my studies and become a Medical Doctor, I am doing a review to my master thesis about "Airway remodeling in Asthma: pathophysiology, prevention and future therapies".

So, as reading the article by "Holgate ST, Holloway J, Wilson S, Bucchieri F, Puddicombe S, Davies DE. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma. Proc Am Thorac Soc 2004;1:93-8." was a great help to me, I am asking permission to use Figure 1 from your article in my work (with the properly reference). It would be of a great importance if I could use it.

Best regards.

Agostinho Cordeiro (Medical student from Portugal)

Delete & Prev | [Delete & Next](#)

Mova para:

Entrada



Mover

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS
Apr 14, 2011**

This is a License Agreement between Agostinho Cordeiro ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Agostinho Cordeiro
Customer address	Av. Boavista 1607, 4100-132 Porto Oporto, other 4100-132
License number	2646030170601
License date	Apr 11, 2011
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Pharmacology & Therapeutics
Licensed content title	Airway remodelling in asthma: Current understanding and implications for future therapies
Licensed content author	Mimi L.K. Tang, John W. Wilson, Alastair G. Stewart, Simon G. Royce
Licensed content date	November 2006
Licensed content volume number	112
Licensed content issue number	2
Number of pages	15
Start Page	474
End Page	488
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	portuguese
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	Remodelagem das vias aéreas na Asma: fisiopatologia, prevenção e terapêutica futura
Expected completion date	Apr 2011

Estimated size (number of pages)	16
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Apr 14, 2011

This is a License Agreement between Agostinho Cordeiro ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard, Langford Lane Kidlington, Oxford, OX5 1GB, UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Agostinho Cordeiro
Customer address	Av. Boavista 1607, 4100-132 Porto Oporto, other 4100-132
License number	2646040009953
License date	Apr 11, 2011
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Journal of Allergy and Clinical Immunology
Licensed content title	Airway smooth muscle: A modulator of airway remodeling in asthma
Licensed content author	Aili L. Lazaar, Reynold A. Panettieri Jr.
Licensed content date	September 2005
Licensed content volume number	116
Licensed content issue number	3
Number of pages	8
Start Page	488
End Page	495
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	portuguese
Order reference number	

Title of your thesis/dissertation	Remodelagem das vias aéreas na Asma: fisiopatologia, prevenção e terapêutica futura
Expected completion date	Apr 2011
Estimated size (number of pages)	16
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Permissions price	0.00 EUR
VAT/Local Sales Tax	0.0 USD / 0.0 GBP
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Pasta Actual: **Sent**

[Desligar](#)

[Escrever](#) [Endereços](#) [Pastas](#) [Opções](#) [Procurar](#) [Ajuda](#) [Calendário](#) [SpamFilter](#)
[Auto Response](#)

[Lista de](#)

[Mensagens](#) | [Apagar](#) | [E](#) [Anterior](#) | [Próxi](#)
[ditar mensagem como](#) [ma](#)

[Encaminhar](#) | [Encaminhar como](#)
[anexado](#) | [Responder](#) | [Responder a todos](#)

[nova](#)

Assunto: Student Thesis/Dissertation (Portugal)

De: med05110@med.up.pt

Data: Seg, Abril 11, 2011 7:06 pm

Para: contact@actabiomedica.it

Prioridade: Normal

[Ver cabeçalho completo](#) | [Ver Versão para Impressão](#) | [Descarregar como ficheiro](#)

Opções: *Whitelist:* [Sender](#) | [Domain](#)
Blacklist: [Sender](#) | [Domain](#)

Hello.

My name is Agostinho Cordeiro, and i am a medical student from Portugal, studying in the Medical Faculty of Oporto University (FMUP). I am attending the 6th and final year, and, to finish my studies and become a Medical Doctor, I am doing a review to my master thesis about "Airway remodeling in Asthma: Pathophysiology, Prevention and future therapies".

So, as reading the article "Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Inhaled steroids and airway remodelling in asthma. Acta Biomed 2003;74:121-5" was a great help to me, I am asking permission to use and translate to Portuguese the Table 2 ("Effects of anti-asthma drugs on airway remodeling in asthma") from your article in my thesis (with the properly reference).
It would be of a great importance to me if I could use it.

Best regards.

Agostinho Cordeiro (Medical student from Portugal)

[Delete & Prev](#) | [Delete & Next](#)

Mova para:

Entrada



Mover

Instruções aos Autores

A *Revista Portuguesa de Pneumologia* considera para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, casos clínicos, cartas ao editor, comentários, etc.) relacionados directa ou indirectamente com o Aparelho Respiratório. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os artigos publicados ficarão propriedade da *Revista Portuguesa de Pneumologia*, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do editor.

Todos os manuscritos são avaliados por membros do Corpo Editorial da Revista e a aceitação para publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico dos revisores. Nesta avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após as modificações propostas e aceites pelos autores;
- c) recusados.

Apenas serão aceites manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em inglês e submetidos electronicamente através da plataforma da Elsevier em <http://www.ees.elsevier.com/rpp/>

Chama-se a atenção que a **transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores** para dar cumprimento às normas de regem os direitos de autor. Deverão ser referenciados, pelos próprios autores, como artigos originais, de revisão, cartas ao editor, ou outros. Todos os artigos originais serão também publicados em português, ficando a respectiva tradução a cargo dos autores do artigo, após a aceitação do mesmo, sendo no final revistos novamente pelo conselho editorial da revista.

Estrutura – Deverá ser adoptado o esquema convencional em que se iniciará cada parte do trabalho numa nova página pela seguinte ordem:

a) Na primeira página:

– título do trabalho e o nome dos autores com os respectivos títulos académicos e/ou profissionais, os serviços onde foi realizado, os respectivos endereços e o endereço electrónico do(s) autor(es) para contacto. No caso de ser ultrapassado o número de 6 autores, terá de haver uma nota justificativa.

b) Na(s) página(s) seguinte(s):

– o resumo em inglês que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de 150 para os casos clínicos;

– as palavras-chave (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do Index Medicus “*Medical Subject Headings*”.

c) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões

d) Agradecimentos

f) Bibliografia

g) Quadros e Figuras.

Autoria

Como referido nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.”, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito. É pois necessário especificar na **carta de apresentação** o contributo de cada autor para o trabalho.

Exemplo: António Costa concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. José Costa colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Costa efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Apresentação dos trabalhos- Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 12 pontos, e justificado à esquerda.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título. Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada

secção. Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS

Artigos de investigação original- O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total). Nos materiais e métodos deverá haver uma referência completa e adequada aos métodos estatísticos usados e os resultados deverão estar suficientemente explícitos.

Artigos de revisão- A Revista Portuguesa de Pneumologia publica essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões sistemáticas (meta-análise). O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões sistemáticas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves. O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências. As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica. O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura. Os comentários não devem apresentar resumos. Na maior parte dos casos este tipo de artigo será solicitado pelos editores.

Artigos especiais

Quando se justifique o corpo editorial convidará um ou vários autores para elaborarem um artigo cujo interesse formativo atinja as prioridades da revista e cujo tema não seja contemplado noutra tipologia (por exemplo formação pós-graduada).

Casos clínicos- O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total). Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

De acordo com o seu interesse e originalidade pode ser incluído no caso clínico um comentário/discussão de um dos editores ou revisor convidado (**Caso clínico com discussão**).

Cartas ao editor- Comentários sucintos a artigos publicados na Revista Portuguesa de Pneumologia de preferência nos últimos 6 meses ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado. O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências. As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes. As referências devem conter, no caso das revistas, o nome do primeiro autor (apelido e nome), seguido dos restantes, do título do artigo, do nome da publicação e da sua identificação (ano, volume e páginas).

Pode ser encontrada nos “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescenta um exemplo:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

Quadros e figuras – Os quadros e figuras devem ser apresentados em páginas separadas, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. Devem ser acompanhados da respectiva legenda de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto manuscrito. Todos os gráficos deverão ser apresentados através de fotografia do respectivo original. Não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito. Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores. Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Anexos- Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá nos casos em que for considerado ser posto apenas no sítio da Internet para consulta pelos interessados **(Material suplementar)**.

Considerações éticas e consentimento informado- Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net). Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável. Na submissão de casos clínicos deve constar especificamente o consentimento dos doentes em causa.

Conflitos de interesse- Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Modificações e revisões – No caso da aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo de quinze dias (no caso de modificações «minor») ou 2 meses (no caso de modificações «major»). As **provas tipográficas** serão da responsabilidade da Redacção, se os autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção, em função das necessidades editoriais

da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las à redacção da revista num prazo de 48 horas.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos à REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma **carta de apresentação** («cover letter»). O conselho editorial ao tomar conhecimento dos manuscritos, enviará uma informação acerca da orientação dada ao referido artigo. Sempre que sejam sugeridas pelo conselho editorial alterações aos manuscritos enviados, os autores deverão enviar a nova versão com a explicação das modificações efectuadas. A correspondência entre os autores e a revista deverá ser efectuada através da Plataforma da Elsevier em <http://www.ees.elsevier.com/rpp/>

Information for authors

The Portuguese Journal of Pulmonology will consider for publication papers, (original articles or revisions, case reports, letters to the editor, commentaries etc) that are related directly or indirectly with the Respiratory System. The opinions expressed are exclusively the responsibility of the authors.

Articles published will remain the property of the Portuguese Journal of Pulmonology, not to be reproduced, wholly or partially, without the permission of the editor.

All manuscripts are evaluated by members of the editorial board of the journal and acceptance for publication of articles or original research, clinical reports or series of case studies which are accepted, are subject to a technical assessment by the editorial board. In this evaluation process articles may be:

- a) Accepted without alteration
- b) Accepted after suggested modifications have been agreed by the authors
- c) Refused

Only manuscripts containing original material which has not yet been published, wholly or partially (including tables and figures), and which have not been submitted to be published elsewhere, will be considered for publication. Before submitting manuscripts, authors must obtain all necessary authorizations for the publication of the submitted material.

Presentation of manuscripts- Texts should be written in English and submitted electronically through Elsevier platform at <http://www.ees.elsevier.com/rpp/>

Please note that the reproduction of images, pictures or graphics from other publications must have prior authorization from the respective authors to comply with norms of the regulations governing the rights of authors. They should be included in the references, by author, as original articles, revisions, letters to the editor or other. All original articles after acceptance will also be published in Portuguese; the authors will be responsible for the translation of the respective articles, to be reviewed by the Editorial Board.

Structure – the usual convention for structure should be employed, in which a new page is used for each separate section of the work, in the following order:

a) The first page:

- Title of work and name/s or author/s with respective academic and/or professional titles, department where the study was carried out, respective contact addresses and e-mails. Where the number of authors exceeds six, this must be justified.

b) The next page/s:

- An abstract in English which must not exceed 250 words for original works and 150 for case reports:

- Key words (3 to 10), which provide the index for the article, according to the terminology of the Medical Index “Medical Subject Headings”.

c) The text, in the case of original articles, will generally be: Introduction, Material and Methods, Results, Discussion and Conclusions.

d) Acknowledgements

e) References

f) Tables and Figures

Authorship

According to “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, authorship implies a substantial contribution to the manuscript. It is therefore necessary in the covering letter to specify the contribution made by each author to the work.

Example: António Costa conceived this study and supervised all aspects of its implementation. José Costa collaborated in the inception of the study and carried out the analysis of the data. Manuel Costa collected the data and collaborated in the analysis. All the authors contributed to the interpretation of the results and the proof reading of the manuscript.

Presentation of work- The whole manuscript, including references, tables and figures, should be formatted in double-spacing, 12 point letter size, and justified on the left. All pages must be numbered, including the title page. Margins in the whole manuscript must be 2.5 cm margins. Page breaks must be inserted between each section. In manuscripts signed by more than 6 authors (3 authors in the case of letters to the editor), there has to be an explicit explanation for such an extensive authorship.

TYPES OF ARTICLES

Articles on original research- the text must not exceed 2000 words, excluding references and tables, and be organized into introduction, methods, results and discussion, with a maximum of 4 tables and/or figures. In the materials and methods there must be a complete and appropriate reference to the statistical methods used and the results should be quite sufficiently explicit.

Review articles

The Portuguese Journal of Pulmonology publishes primarily review articles which have been requested by the editors. However, unsolicited articles submitted will be considered, particularly systematic reviews (meta-analysis). The text must not exceed 5000 words, excluding references and tables, with a maximum of 5 tables and/or figures in total. The reviews must be organized systematically in introduction, methods, results and discussion.

Short publications

Preliminary results or new findings could lead to short publications. The text should not exceed 1000 words, excluding references and tables, and be organized into introduction, methods, results and discussion, with a maximum of 2 tables and/or figures in total and up to 10 references. The short publications should be submitted with formal abstracts in Portuguese and English, of not more than 250 words each.

Commentaries -Commentaries, essays, critical analyses or declarations of a position in relation to topics of interest in the area of health, particular the politics of health and medical education will be considered. The text must not exceed 900 words, excluding references and tables, and include a maximum of one table or figure. Commentaries do not require abstracts; they will normally be at the request of the editors.

Special articles

Where appropriate the editorial board may invite one or various authors to write an article on a subject of particular formative interest in achieving the priorities of the journal and where

the subject matter is not being addressed by other areas of study (for example postgraduate study).

Clinical case studies (case reports) – the text should not exceed 1200 words, excluding references and tables, with a maximum of 2 tables and/or figures in total. Clinical case studies should be submitted with formal abstracts in Portuguese and English, of not more than 120 words each.

Depending on their interest and originality the clinical case studies may include a commentary/discussion by one of the editors or by an invited reviewer. (Clinical case study with discussion)

Letters to the editor-succinct commentaries on articles published in the Portuguese Journal of Pulmonology, preferably within the previous 6 months or a very objective reporting of results of clinical observation or original research for which a detailed development is not appropriate, form this category. The text should not exceed 400 words, excluding references and tables, and include a maximum of one tables or figure and up to 5 references. Letters to the editor should not include abstracts.

Bibliography - Bibliographical references must be numbered in consecutive order from the first citation in the text. The text must be identified by Arabic numerals. The references must contain, in the case of reviews, the name of the first author (surname and given name), followed by the other authors, the title of the article, the name of the publication and the identification (year, volume and page).

A detailed description of the format of different types of references may be found in “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, of which the following is an example:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-3

Tables and figures – tables and figures must be presented on separate pages, of high quality, suitable for reproduction, in the order they are discussed in the text. They should be

accompanied by their respective titles in a way that they can be understood and interpreted without recourse to the written text. All graphs must be presented in the form of photographs of the respective original. Original photographs should not be sent nor should illustrations or other materials like X-ray films. Figures created on computer or in electronic format after digitalization should be enclosed in the manuscript folder. The costs of publication of pictures in colour will be covered by the authors. When manuscripts are accepted pictures will be requested in the most appropriate format for publication in the journal.

Annexes- very extensive material for publication with the manuscript, particularly extensive tables or tools for data retrieval, may in certain cases, after consideration, be placed on the Internet to be consulted by those interested (Supplementary Material).

Ethical considerations and informed consent- The authors must ensure that all research involving human beings has been approved by the ethical commissions within the institutions where the research was carried out, conforming to the Helsinki Declaration of the Association of World Medicine (www.wma.net). In the methods section of the manuscript this approval must be included as well whether, where applicable, informed consent has been obtained. In the submission of clinical reports it is obligatory to include the consent of the patients.

Conflict of Interest – the authors of any manuscript submitted must disclose at the time of submission whether there exists a conflict of interest otherwise make a declaration that there is none. This information will be kept confidential during the consideration of the manuscripts by the external assessors and would not influence the editorial decision but will be published should the article be accepted.

Modifications and revisions – in the case of articles being accepted subject to modifications, changes must be made by the author within fifteen days (for «minor» modifications) or 2 months (for «major» modifications). The proof reading will be the responsibility of the Editorial Board unless the authors indicate otherwise. In the latter case the changes must be made within the time limit set by the Editorial Board, to comply with the editorial needs of the Journal. The authors will receive publication proofs for correction in PDF format and return them to the Editorial Board within 48 hours.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts submitted to the Portuguese Journal of Pulmonology must conform to the recommendations indicated above and must be accompanied by a covering letter. The Editorial Board will acknowledge receipt of manuscripts, supplying information as to the orientation category given to the relevant article. Whenever there are editorial recommendations to changes to the manuscripts sent, the authors should supply a new version with an explanation of changes made. Correspondence between the authors and the journal should be done through the Elsevier platform at <http://www.ees.elsevier.com/rpp/>