3 ASMA: DO BRONCOESPASMO AO REMODELAMENTO

Lilian S. Ballini Caetano

Médica Pós-graduanda da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, Mestre em Pneumologia pela UNIFESP.

Andrea Barbieri

Médica Pós-graduanda da Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina

Ana Luisa Godoy Fernandes

Profa. Adjunto de Pneumologia da UNIFESP-EPM

A asma é definida atualmente como doença inflamatória crônica das vias aéreas, associada a sintomas agudos que revertem espontaneamente ou com o uso de broncodilatadores . Durante muitos anos, o broncoespasmo, o edema e a hipersecreção foram considerados como sendo as alterações básicas da asma. As evidências de inflamação brônquica surgiram através de estudos de hiperresponsividade brônquica inespecífica, lavado broncoalveolar (LBA), biopsias brônquicas, escarro induzido e observações postmortem de pulmões de pacientes falecidos por mal asmático ou por outras causas (1). Entretanto, a presença de inflamação crônica persistente em vias aéreas de pacientes asmáticos pode ocasionar lesão tecidual e conseqüentemente alterações estruturais com queda irreversível da função pulmonar, cujo processo denominamos remodelamento das vias aéreas.

Esse fato gerou a mudança do conceito da asma, de uma doença caracterizada funcionalmente por obstrução reversível das vias aéreas, para uma doença inflamatória crônica cuja intensidade de comprometimento pode depender da habilidade de se avaliar e controlar o processo inflamatório subjacente.

A obtenção do controle ideal da asma minimiza, mas não elimina a ocorrência de exacerbações, sendo a freqüencia e intensidade de sintomas associados a marcadores de gravidade, podendo refletir intensidade de inflamação (2),(3).

O controle dos sintomas e redução de exacerbações passaram a se reproduzir nos ensaios clínicos projetados para testar a eficácia e a efetividade de drogas para asma, gerando a comprovação de que medicamentos anti-inflamatórios, particularmente os corticosteróides inalatórios e antileucotrienos, ao promoverem a estabilização clínica dos asmáticos, têm a propriedade de determinar a redução dos parâmetros inflamatórios nos exames de escarro e NO expirado. Além disso, a retirada do medicamento anti-inflamatório promove o ressurgimento dos marcadores da inflamação.

A sequência e a gravidade desses eventos é variável e própria para cada paciente, demonstrando a interação entre patrimônio genético, fatores indutores, exposição a fatores desencadeantes, condução e adesão ao tratamento, comorbidade etc..., o que prejudica a identificação dos principais marcadores de prognóstico.

O objetivo deste capítulo será o de revisar o conceito atual do remodelamento brônquico, procurando avaliar as consequências estruturais, clínicas e funcionais do processo inflamatório crônico nos asmáticos.

1. Alterações estruturais e funcionais na asma.

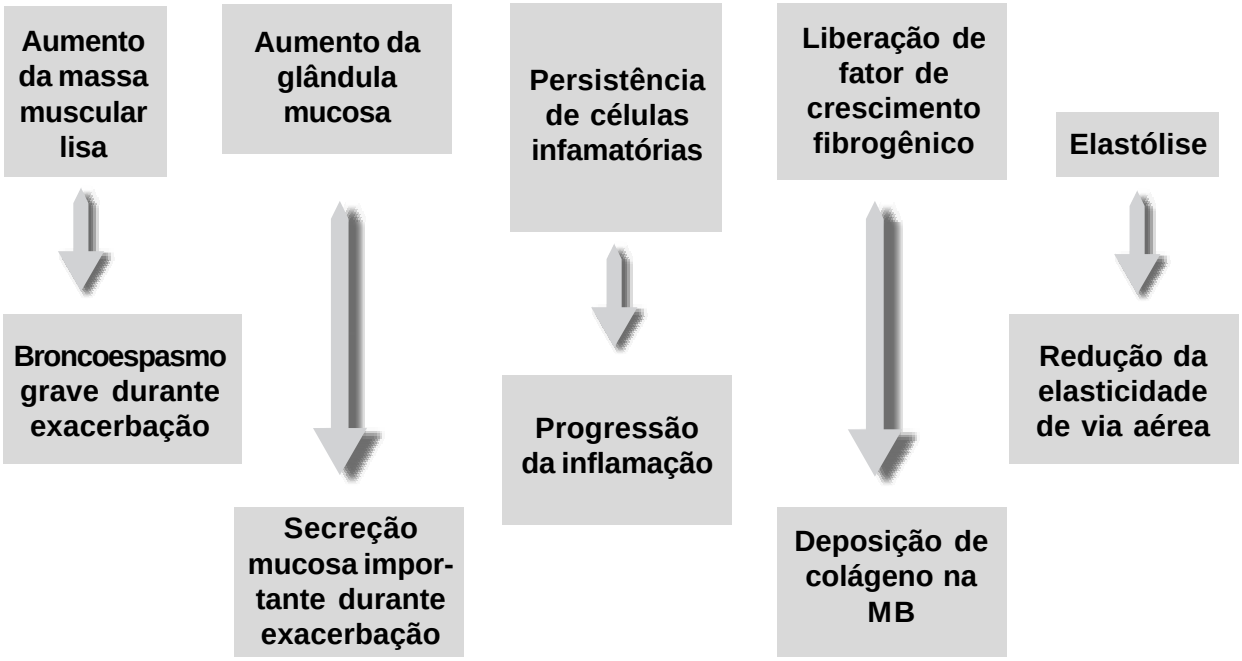
Estudos em Pneumologia Pediátrica mostram que o período de desenvolvimento pulmonar pode ter implicações futuras com relação às alterações estruturais. Contribuiria para esta afirmação o fato de que inúmeros fatores de crescimento são relacionados aos processos inflamatórios que podem levar ao remodelamento.

O processo inflamatório agudo é uma resposta inespecífica de defesa do organismo contra uma agressão, a qual geralmente possibilita o restabelecimento e restauração da estrutura e função normais.

O processo de reparação envolve dois processos distintos: a regeneração que é a substituição do tecido lesado por células do mesmo tipo e função , e a reposição que é a substituição do tecido original por tecido conectivo evoluindo para tecido cicatricial.

Portanto, o remodelamento brônquico é a consequência anatômica da ação da inflamação crônica na via aérea e traduz, além das alterações decorrentes do próprio processo inflamatório, a falta de reparo adequado à injúria crônica (4), como ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Consequências da inflamação de longa duração



O processo de remodelamento tem sido alvo atual de vários estudos, provavelmente decorrente da percepção de que o processo inflamatório por si só não consegue explicar todos os aspectos da fisiologia das vias aéreas em pacientes asmáticos (5). Pesquisas atuais sugerem que o remodelamento pode contribuir para a hiperresponsividade de vias aéreas, a qual é a característica essencial do fenótipo do asmático (5).

Apesar de poucos estudos epidemiológicos relacionarem a perda da função pulmonar ao remodelamento de vias aéreas, a maioria dos autores observaram que os dois processos estão patologicamente relacionados.

As principais características estruturais do remodelamento incluem:

1.1 Aumento da espessura da via aérea

Na asma fatal, a maioria dos componentes da via aérea encontram-se espessados, contribuindo para a redução permanente e acentuada do calibre das vias aéreas. Em relação aos indivíduos não asmáticos, o espessamento das vias aéreas está aumentado de 50 a 300% em casos de asma fatal e de 10 a 100 % em casos de asma não fatal . Muitos elementos contribuem para esta alteração, incluindo aumento do tecido muscular liso, edema, infiltração de células inflamatórias, hipertrofia glandular, aumento da área vascular e deposição de tecido conectivo. Estas alterações foram observadas utilizando CT de tórax de alta resolução e resultam em aumento da resistência ao fluxo aéreo, particularmente quando ocorre contração brônquica e hiperresponsividade brônquica (1). O efeito sobre o fluxo aéreo é decorrente do aumento de secreção mucosa e exsudato inflamatório, os quais são

também responsáveis pelo aumento da tensão superficial das vias aéreas, favorecendo o fechamento de vias aéreas. Estudos atuais demonstram que o espessamento resultante das vias aéreas pode reduzir o encurtamento do músculo liso necessário para causar fechamento das vias aéreas e que a magnitude do espessamento das vias aéreas é suficiente para contribuir substancialmente para a hiperresponsividade brônquica (1)

Estas alterações ocorrem independente da causa básica da asma, (atópica, intrínsica ou ocupacional) e são mais evidentes em vias aéreas de menor calibre (2-4 mm de diâmetro).

Em asmáticos leves , o aumento da espessura da vias aérea está limitado às vias aéreas menores de 6 mm, enquanto nos asmáticos graves o aumento de espessura pode ser observado em todas as vias aéreas, exceto em relação às maiores (6). Okazawa et al., em 1996, observaram que mesmo não havendo diferença importante entre o espessamento da parede brônquica das grandes vias aéreas entre asmáticos graves e controles, dentro do grupo de asmáticos graves havia correlação entre a queda do PC 20 por metacolina e espessamento da parede brônquica (7) . Através da CT de torax de alta resolução, as vias aéreas de pequeno diâmetro (2-4mm) demonstram as maiores diferenças entre indivíduos asmáticos e normais em resposta a metacolina (7). Por este motivo e outros dados que serão discutidos posteriormente, as vias aéreas de menor calibre são consideradas as alterações mais importantes na asma.

1.2 Alterações epiteliais.

O epitélio é lesado extensamente na asma, havendo descamação intensa de células para o interior do lume da via aérea, concomitante com o prejuízo da ciliogênese (4). Vários fatores contribuem para o estado de ruptura epitelial na asma, sendo a ação citotóxica dos produtos derivados da degradação de eosinófilos, entre eles a MBP (proteína básica principal), o mais reconhecido. Outros fatores incluem radicais livres de oxigênio, efeito de proteases neutras e do edema subepitelial e até ações decorrentes de provável doença viral em episódios de exacerbação das crises (4). O epitélio brônquico é considerado não só o alvo da inflamação crônica, mas como um participante ativo nos processos patogenéticos com diversas conseqüencias funcionais que levariam ao desenvolvimento e perpetuação da doença (8).

1.3 Espessamento da membrana basal reticular (lâmina reticularis)

Na asma, a verdadeira membrana basal (lâmina basal) mostra-se íntegra, havendo depósitos de imunoglobulinas, colágenos Tipos I e III, e fibronectina na região imediatamente abaixo (camada reticular).Isso determina um aspecto espessado e hialinizado, sendo considerado quase que uma característica da doença (1,4).

Alguns estudos não relacionaram o espessamento da membrana basal com a gravidade, duração ou origem da asma (1), enquanto Chetta et al evidenciaram relação entre a espessura da membrana basal e a gravidade clínica da asma (9).

1.4 Aumento do tecido muscular liso

A massa muscular lisa está geralmente aumentada em grandes e/ou pequenas vias aéreas tanto às custas de hipertrofia como hiperplasia em casos de asma fatal e não fatal (1) e constitui uma das características mais conhecidas do remodelamento em pacientes asmáticos. O aumento do tecido muscular liso é desproporcional ao aumento do espessamento total da vias aérea, e em alguns pacientes o músculo pode ocupar mais de 20% da parede brônquica (1).

James, em 1997, numa revisão de 9 estudos, demonstrou um aumento de 50 a 230 % e 25 a 150 % na espessura do tecido muscular liso em asma fatal e não fatal, respectivamente. Estes achados implicam em que o aumento da massa muscular lisa em alguns asmáticos pode predispor a uma resposta mais pobre a um ataque grave. Provavelmente, os fatores conhecidos como sendo tróficos para o crescimento do músculo liso atuam em conjunto na inflamação intensa das vias aéreas. Estes incluem histamina, trombina, tromboxane A2, fator de crescimento epidérmico, endotelina-1, IL-1 beta, e outros (10).

Estudos mais recentes observaram algum grau de heterogeneidade em relação ao espessamento do tecido muscular liso . Ebina et al. (11) conseguiram identificar dois grupos de pacientes quando da análise morfométrica de casos de asma fatal. Na asma Tipo I , o aumento da massa muscular estava associado somente a hiperplasia das fibras do músculo liso brônquico nas vias aéreas centrais , enquanto na asma Tipo II , hipertrofia foi observada ao longo de toda a árvore brônquica, principalmente nas pequenas vias

aéreas periféricas. Neste grupo, hiperplasia discreta foi observada somente em grandes vias aéreas. Não houve diferenças clínicas entre os dois grupos.

O aumento da massa muscular lisa pode ser conseqüente a vários fatores: a) proliferação muscular induzida por mediadores inflamatórios; b) hipertrofia por repetidos episódios de broncoespasmo; c) controle inibitório muscular reduzido resultante em atividade miogênica aumentada (4) Schellemberg tem sugerido a ocorrência de anormalidade intrínseca ao músculo brônquico na asma, segundo o qual, poderia haver uma degradação dos elementos da matriz extracelular entre as fibras musculares, resultando em menor carga contrátil, conseqüentemente , uma maior contração brônquica (4).

Há várias conseqüências funcionais decorrentes do espessamento da massa muscular lisa. Alguns estudos têm sugerido que o mesmo grau de encurtamento do músculo pode causar consideravelmente um maior estreitamento luminal em uma via aérea com parede espessa em comparação a uma via aérea normal. Um estudo, utilizando um modelo computadorizado, demostrou (1) que o aumento acentuado do espessamento da via aérea equivalente ao observado na asma não reduz o calibre das vias aéreas se o músculo liso estiver no seu comprimento de repouso. Assim que ocorre a broncoconstricção, há um aumento acentuado na resistência das vias aéreas(1) e estudos de pulmões humanos revelaram que um encurtamento de somente 40% do músculo liso em relação ao seu comprimento de repouso em pacientes asmáticos, ocluíram completamente o lúmen das vias aéreas (1). O modelo também demonstra que a resistência , particularmente nas pequenas vias aéreas tende a alcançar um plateau nas vias aéreas de indivíduos normais, enquanto em pacientes asmáticos, aumenta progressivamente devido ao fechamento de vias aéreas.

1.5. Aumento de glândulas submucosas

A hipertrofia de glândulas mucosas e metaplasia mucosa são componentes fundamentais da patologia da asma, contribuindo para a excessiva produção de muco presente na asma fatal. Além disto, são elementos fundamentais para a perda aguda de função pulmonar. Estudos morfométricos demonstraram aumento da área de glândulas mucosas na asma fatal e/ ou não fatal (1). Uma outra alteração das glândulas refere-se a ectasia de ductos glandulares (divertículos brônquicos), a qual pode estar associada com a ocorrência de enfisema intersticial observado em alguns pacientes asmáticos através da CT de tórax. Além disso, o muco apresenta maior propriedade viscoelástica, o que pode reduzir significativamente o clearence mucociliar (1).

Durante um ataque fatal de asma, mais de 50% das vias aéreas podem estar ocluídas por muco. James e Carrol, em 1995, mostraram que a presença de muco na luz da via aérea pode aumentar substancialmente a sua resistência para graus leves de contração do músculo liso brônquico **,** assim como ampliar o efeito de encurtamento do músculo liso, provocando fechamento prematuro da vias aérea a uma equivalente contração de vias aérea (4).

1.6. Fibrose Suptelial

Estudos anteriores descreveram a fibrose subepitelial como sendo o espessamento da membrana basal no paciente asmático (5). A microscopia eletrônica demonstrou que a membrana basal está normal e que o espessamento é o resultado de uma resposta fibrótica densa predominantemente na lâmina reticularis (5). Esta resposta é caracterizada pelo acúmulo de fibronectina, tenascina, e colágenos Tipos I III e V (5). O significado fisiopatológico da fibrose subepitelial não está esclarecido. Uma correlação significante entre a sensibilidade a metacolina e a intensidade da fibrose da vias aérea foi anteriormente descrita . Sendo assim, a resposta fibrótica desempenha um papel na geração da obstrução parcialmente reversível e/ ou fixa de vias aéreas. Pode também ser considerada como marcador do processo que ocasiona a hiperresponsividade de vias aéreas (5). Estudos recentes randomizados mostraram redução significante na fibrose subepitelial após curto ou longo período de terapia com esteróides ou após cessação de exposição ao antígeno (5).

1.7 Hiperplasia Miofibroblástica

Miofibroblastos são células especializadas que têm características tanto de fibroblastos como de miócitos. Estão aumentados em tecidos que estão sendo submetidos a reparo, tais como em ferimento ou em fibrose intersticial pulmonar. Na asma, a submucosa mostra um aumento no número de miofibroblastos que se correlaciona com o espessamento da lamina reticularis . Miofibroblastos são os maiores produtores de colágenos e podem ser responsáveis pela de-

posição subepitelial de colágeno, com conseqüente fibrose subepitelial (5).

1.8 Dilatação Vascular e Angiogênese

Na asma, existe um aumento da área vascular (1), sendo os vasos de maior calibre (4) em comparação aos indivíduos normais, contribuindo assim, para o espessamento da parede da vias aérea (1). Ocorre formação de novos vasos que se desenvolvem a partir de vasos preexistentes, processo este denominado angiogênese (1). Estes novos vasos apresentam estado de permeabilidade alterado, provocando aumento de edema que é conseqüente ao "extravasamento" da microcirculação brônquica (4).

A vasodilatação brônquica, ao nível de capilar e de veias pós- capilares (4), ocorre por ação de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (1), cuja expressão é exacerbada por vários fatores angiogênicos , assim como por citocinas e fatores de crescimento. Os corticosteróides têm ação inibitória sobre a expressão do VEGF, o que pode explicar a sua potência antiinflamatória a nível molecular (1).

2. Células e mediadores inflamatórios do remodelamento.

O conceito de remodelamento também sugere que a inflamação crônica induz a todo este processo descrito como resposta a uma variedade de mediadores, incluindo citocinas por linfócitos T helper do tipo 2 (Th2) e interleucina 6 (IL-6). Os mediadores confirmadamente responsáveis pelo remodelamento não foram ainda reconhecidos.

Dados bastante limitados de estudos em humanos mostram que membros de uma "família de proteínas" transformadoras de fatores de crescimento (transforming growth factor b, ou TGF-b) podem ter seu papel, já que se apresentam elevadas e alteradas em biópsias de pacientes com diagnósticos de asma em fase de remodelamento. Estas proteínas teriam a capacidade de recrutar células inflamatórias como macrófagos e eosinófilos, além de fibroblastos (1).

Além disso, estudos inclusive em outros órgãos mostram que uma variedade de mediadores têm a capacidade de regular a prolifereção de fibroblastos e a produção matricial. Incluem-se neste contexto: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), IL-1, fator de necrose tumoral (TNF), IL-5, IL-4, IL-13, fator de crescimento ligado à insulina, endotelina, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator estimulador de colônias granulocítico-macrofágicas (GM-CSF), triptases e leucotrienos. Há evidências ainda de que EGF e GM-CSF não se correlacionam diretamente com fibrose, podendo estar envolvidos então com exacerbações agudas da doença (1, 2, 12) .

O fato é que os estudos de tais mediadores "in vivo" são bastante pobres, tanto em quantidade quanto a técnicas inadequadas.

Estudos de expressão transgênica dos mediadores já começam a ser desenvolvidos no intuito de marcar genes para parênquima e vias aéreas. Alguns destes estudos revelaram que a IL-6 tem sido localizada em grandes quantidades em fluidos de pulmões de asmáticos. Estimula linfócitos B e T e contribui para o desenvolvimento de linfócitos Th2, o que levaria, segundo o desencadeamento inflamatório a partir daí, à perpetuação do processo. A IL-6 é ainda o principal agente estimulador da crise aguda e um potente mitógeno para a musculatura lisa. Estudos em ratos revelaram também a IL-6 como causa de fibrose subepitelial, com deposição de colágeno e presença de anticorpos anti-músculo liso. A IL-11 é produzida por células alveolares e epiteliais, fibroblastos e miócitos, em resposta a fatores como TGFb, IL-1, viroses que exacerbam a asma e histamina. Provoca fibrose subepitelial, deposição de colágeno com fibras dos tipos I e III (mas não do tipo IV), e acúmulo de miofibroblastos e miócitos. Além disso, existe correlação inversa entre IL-11 e VEF1 (13,14) .

A inflamação dominada por linfócitos tipo TH2 consiste em verdadeira "pedra angular' para o remodelamento brônquico. Estudos "in vitro" demonstram que IL-4 pode estimular proliferação fibroblástica e conseqüentemente de colágeno, deposição de fibronectina e tenascina. Estudos transgênicos também revelaram que IL-13 em grande quantidade pode gerar inflamação por eosinófilos e ainda mononuclear, além de fibrose subepitelial, obstrução e via aérea e hiperresponsividade à metacolina. ILs-5 e 9 demonstraram intensas eosinofilia e fibrose (15).

Trata-se de uma cadeia inflamatória, já que células Th2 possuem importante papel no reconhecimento de antígenos e no início da perpetuação da inflamação; eosinófilos consistem efeitos nocivos ao epitélio,

outras células como mastócitos, células epiteliais, basófilos, fibroblastos, células musculares lisas e macrófagos contribuem para a secreção de citocinas.

Não há um único mediador capaz de justificar todas as alterações componentes do remodelamento, o que sugere a concentração de ações de múltiplos mediadores associados.

3. Marcadores clínicos de remodelamento

A asma tem sido considerada tradicionalmente como doença totalmente reversível das vias aéreas, e na maioria dos pacientes pode ser observada reversibilidade completa das medidas espirométricas anormais, como o VEF1, após terapêutica com broncodilatadores e/ ou corticosteróides. Entretanto, alguns autores têm demonstrado que pacientes adultos com asma apresentam maior declínio da função pulmonar em comparação a indivíduos não asmáticos (17) e alguns pacientes evoluem com deterioração acelerada da função respiratória, apresentando evidências de obstrução residual de viasaéreas, a qual pode ser detectada em pacientes assintomáticos e pode também ser observada meses após cessação dos sintomas de asma em pacientes totalmente assintomáticos (1).

Além disso, atopia e tabagismo associam-se com o maior declínio da função pulmonar, expressa pelo VEF1. Outro dado seria de que há estudos relatando maior perda funcional em asmáticos com início dos sintomas da doença tardio, se comparados com os de início precoce (18).

Conhecer fatores e mecanismos neste caso tem sua importância na necessidade de se desenvolverem medidas de intervenção precoce e dirigidas para grupos específicos mais suscetíveis, o que seria poupado naqueles de menor risco.

Há quem considere ainda o fato de que a fibrose subepitelial, por exemplo, altera-se a todo momento, seja em indivídos recebendo corticoterapia ou não. Isso levaria a pensar que mudanças estruturais, sejam elas de músculos ou fibrose, seriam realmente irreversíveis. Outra consideração seria o fato de, apesar de tratados com drogas antiinflamatórias, permanecerem os indivíduos sempre com um grau de inflamação subclínica mal detectada pelos exames de uso corrente (1, 19).

Os efeitos antiinflamatórios de drogas específicas, diante do remodelamento não foram, na verdade, estudados corretamente até então. Há evidências de que corticoesteróides inalatórios poderiam reduzir o declínio acelerado da função pulmonar, ou mesmo a hiperresponsividade brônquica, mas por vezes se mostram com resposta incompleta. Por outro lado, pacientes sem tratamento clínico nem sempre evoluem com remodelamento. Conta-se ainda com a série de efeitos colaterais sistêmicos advindos destas drogas.

Este componente de irreversibilidade de obstrução de vias aéreas é mais proeminente em pacientes com asma severa e persiste em alguns pacientes mesmo após longo período com corticosteróides inalatórios (1). A intensidade do remodelamento brônquico parece variar bastante de paciente para paciente e tem caráter, até o momento, imprevisível. Apesar de não haver estudos até o momento que caracterizem os pacientes com maior risco de desenvolver hiperresponsividade brônquica, parece que a obstrução irreversível das vias aéreas é geralmente associada com a freqüência do chiado e persistência da asma, assim como em pacientes com asma grave.

As evidências atuais, como visto anteriormente, suportam o fato de que o remodelamento na asma é conseqüência da persistência do processo inflamatório e/ou da grave intensidade do mesmo e que a intervenção precoce de agentes antiinflamatórios pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de obstrução irreversível de vias aéreas quando comparado ao uso apenas de broncodilatadores e que a introdução tardia de antiinflamatórios aparentemente limita a resposta máxima da função pulmonar. Estes achados indicam que a melhora potencial do fluxo aéreo observada através do controle da inflamação, pode ser limitada por um componente esteróide resistente da função da vias aérea, possivelmente precoce, com estabelecimento de formação cicatricial dentro da parede da vias aérea. As tentativas de melhor entendimento deste processo, e conseqüentemente desenvolvimento de intervenções efetivas, visam o melhor manejo dos pacientes com asma e a prevenção da deterioração funcional definitiva (20).

Não existem, por outro lado, na literatura, estudos prospectivos correlacionando alterações estruturais com parâmetros de função pulmonar e índices inflamatórios.

Estudos por broncoscopia e escarro induzido consistem em técnicas úteis para estudos mais direcionados.

Uma possível enumeração das dúvidas existentes neste campo seria:

•Definição padronizada do termo remodelamento, em consenso incluindo histologia, morfometria, imunohistoquímica, inflamação e função pulmonar;

•Fatores que estimulam e/ou perpetuam o processo;

•Diferenciação dos grupos de risco;

•História natural do remodelamento, com relação a possibilidade de interrupção do processo ou não.

As perguntas são portanto ainda muito extensas e o campo para estudos vasto e carente de elucidações.

Referências bibliográficas

1-Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johson M and Vignola AM. State of the art. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1720-45

2-Tiddens H, Silverman M and Bush A The role of inflammation in airway disease. Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:S7-10.

3-Elias JA Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S168-171.

4-Mauad T, Souza ASL, Saldiva PHN and Dolhnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *J Pneumol* 2000; 26:2:91-8.

5-Homer RJ and Elias JA. Consequences of long-term inflammation. Airway remodeling. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21:2:331-43.

6-Boulet L-P, Belanger M, Carrier G: Airway responsiveness and bronchial- wall thickening in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 865,1995

7-Okasawa M, Muller N, Mc Namara : Human airway narrowing measured using high- resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1557, 1996.

8-Rennard S I et al: Is asthma a epithelial disease*? Chest* 107 : 127-131,1995

9-Chetta et al: Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 111: 852-857, 1997.

10-Noveral , JP and Grunstein, M: Role and mechanism of thromboxane-induced proliferation of cultured airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol*.263: 555-561, 1992.

11-Ebina et al: Distribution of smooth muscles along the bronchial tree.

12-Elias JA, Zhu Z, Chupp G and Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 104:8:1001-6, 1999.

13-Busse W, Elias JA, Sheppard D and Schlegel B. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999: 160:1035-42.

14-Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:4:539-47

15-Doucet C, Brouty Boyé D, Pottin Clemenceau C, Canonica GV, Jasmin C, Azzarone B.Interleukin (IL) 4 and 13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *J Clin Invest* 101:10:2129-39 1998.

16-Laprise C, Laviolette M, Boutet M and Boulet LP. Asymptomatic airway hiperrseponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling. *Eur Respir J* 14:63-73 1999.

17-Lange et al : A 15- year follow –up of ventilatory function in adults with asthma. *N. Engl. J. Med* 339:1194-1200, 1998.

18-King GG, Paré PD and Seow CY. The mechanics of exaggerated airway narrowing in asthma: the role of smooth muscle. *Respiration Physiology* 1999; 118:1-13.

19-Irvin CG, Wenzel S. Asthma: structure and function. *Chest* 1995, 105:85-86.

20-Wilson J, Li X. Difficult asthma. In: Holgate S, Boushey H, Fabbri L, editors. Pathology of severe asthma and prognosis. London: Martin Dunitz, P 23-51,1999.