Resistencia a corticosteroides*

J. PINTO MENDES••

A importancia do terna "resistencia a farmacos" e bern patente na literatura intemacional, a partir da dos porques deste comportamento do
organismo que parece recusar a ajuda farmacol6gica para o combate de males que o consomem, e com particular violencia nestes casos.
E pode dizer-se que estas da Natureza tern dado urn contributo para o progresso da ciencia quando, ao procurar-se o mecanismo de dos farmacos, se entra na intimidade da patogenia da como e o caso da corticorresistencia na asma

bronquica.
Neste caso, como noutros de resistencia a farma-cos, caimos inevitavclmente no campo da
e expressao dos genes que, claro esta, e a razao ultima de todos os comportamentos.
E porque e dificil estabelecer uma resistencia absoluta a dos corticoides, porque exigiria a prolongada de doses altas, inviaveis,
alguns autores preferem o termo insensibiudade ao de resistencia. Usaremos este ultimo por fidelidade ao titulo do painel e porque entrou ja na nossa linguagem do quotidiano.
Descrita tambem na artrite reumatoide (1), na sindrome nefr6tica (2), na supressao da do transplante renal (3) e na (4), foi apresentada pela primeira vez na asma bronquica por Schwartz (s) consagrada com a em 1981, por Carmichael
(6) de urn grupo de asmaticos que nao melhoravam o seu PEF com a administra¢o prolongada de predniso-

• Trabalho apresentado em painel sobre "Resistencia a Farmacos"
no XTV Congresso de Pneumologia (Viseu, 10. 11.98)
•• Assistente Hospitalar Graduado de lmunoalergologia.
de Pnewnologia. Hosp. Univer Coimbra
(Director: Prof. L. Cardoso Oliveira)

Janeiro/Fcvereiro 1999

XlV CONGRESSO DE PNEUMOLOGlA: TEXTOS

lona. Uma nota importantc - em alguns doentes a aos corticoides nao determinava uma
alterayao dos valores medios do cortisol serico, a demonstrar a universalidade da falta de resposta ao sinal dos corticoides, neste caso a insensibilidade a nivel dos mecanismos de da suprarrenal {7).
As de corticorresistencia tern variado na dose e tempo de nccessanos a demons-da ausencia de efeito, nunca se ultrapassando os
40 mg diarios de prednisolona e as duas semanas, como nos propoe T. Lee em 1996 (8). Desiste-se, obviamente, de encontrar na clinica a corticorresisten-cia absoluta. A incapacidade de melborar em 15% o PEF ou o VEMS eo criterio habitual desta
Sao quase sempre espontaneamente severas, estas das asmas corticorresistentes, com exacerbar;Oes potencialmente fatais, grande sensibili-dade ao exercicio e que quase sempre apresentarn urn dramatico agravamento nocturno. Sao habitualmentc doentes com uma longa hist6ria pessoal e familiar de asma com contomos graves.

E, feHzmente, rara, mas mais excepcional ainda, porque s6 foram descritos 12 casos (9), e uma forma familiar ou primaria. E reconhecida a sua base geneti-ca e molecular- uma que altera a expressao do receptor do glicocorticoide (GR- glucocorticoid receptor) e que se transmite de forma dominante e com expressao variavel (tt).
0 facto de nestes casos de resistencia primana haver niveis normais ou elevados de cortisol plasmati-co e de niio se instalar urn Cushing, indica que nao e uma restrita ao aparelho bronco-pulmonar. Passa a ser clinica a pela suprarrenal de esteroides nao corticoides devido a excesso de de ACTH-a, hipertensiio com

Vol. VNo l 21

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

hipocaliemia e/ou os sinais de cxccsso de androgenios, mais visiveis na mulhcr (hirsutismo e alterac;oes menstruais).
Diferente da anterior e a chamada resistencia a actuac;ao anti-inflamat6ria dos esteroides onde nao cstao identificadas alterac;6es geneticas concretas e que nao se acompanham de uma secrec;ao exagerada de ACTH. Ao contrario da familiar, nao se encontra aqui uma qualquer anomalia estrutural do GR (12).
A pesar dos enormes progresses no conhecimento dos mecanismos moleculares da corticorresistencia, que abrcm caminhos, de dimensao ate ha pouco nao imaginada, na terapeutica da asma, niio e facil, ainda, fazer uma sistematizac;ao adequada das suas diversas formas. Nao scremos n6s a tentar faze-lo, e dai que nos fiquemos por uma descric;ao dos factos mais rclcvantes que ajudaram a que se conheya melhor hoje o mecanisme de actuac;ao dos corticosteroides, a corticorresistencia e a patogenia da asma, de modo a pcrmitir o avanc;ar de novas perspectivas terapeuticas.

As falsas resistencias

Mas. no plano clinico, e antes de tudo, importa afastar situac;oes de falsa resistencia aos corticoides. Niio falando da atribuic;ao de urn falso diagn6stico de asma a outras patologias bronco-pulmonares ou cardiacas, ha uma situayao que merece uma palavra porque nos pode passar ao lado.
E a pseudo-asma, que envolve uma disfunyao das cordas vocais com origem provavel numa sindrome de conversao histerica (13).
Trata-se, na maioria das vezes, de doentes forte-mente medicados, quase sempre com corticosteroides a Iongo prazo, e com elevada frequencia de consultas e urgencias hospitalares e que iodicam claramente a inefic;kia, quando nao 0 prejuizo, do uso de agonistas beta inalados.
Uma analise clinica cuidadosa verificara sinais de estreitramento laringeo e alterac;6es da voz a acompa-nhar uma sibilancia e uma dispneia frequentemente inspirat6ria que raramente surge quando o doente esta

22 Vol. V Ng I

relaxado, distraido.
Sao quase sempre mulheres, com perfis psiquiatri-cos bern dcfinidos, nas quais o estudo fibrosc6pico rcvela uma aduycio anterior da fenda gl6tica, mantendo-se uma abertura posterior permanente, o que condiciona urn fluxo inspirat6rio e expirat6rio baixo.

Mas ha ainda que pensar nos factorcs condicionan-tcs de uma asma persistentemente grave, antes de concluinnos tratar-se de Na

sinusite e no refluxo gastro-esofragico, na agressao extema por alergenios e irritantes, em casa e no local de trabalho, no uso indevido de beta-bloqueantes, ou de anti-inflamat6rios nao esteroides nos individuos sensiveis, na existencia de factores infecciosos, nomeadamente por Mycoplasma e, sobretudo, no mau cumprimento da terapeutica prcscrita.
Antes de se decla.rar uma corticorresistencia, ou ate mesmo uma corticodependcncia, ha que ava.liar o doeme sob intemamento hos.pitalar.

Corticoides e afinidades dos seus receptores

Para explicar os verdadeiros casos de falta de resposta aos corticoides, ja Schwartz (5) suspeitava de alteray6es farmacocineticas com aumento da clearan-ce, dcscritas para a prednisona e prednisolona. Elas existem claramente sempre que se associam corticoi-dcs a farmacos que induzem enzimas P450. Eo caso de anti-convulsivantes, como a fcnitoina, a carbazepi-na eo fenobarbitaJ (14).
Outra situayao facilmente detectavel na cHnica e a de uma falha na conversao de uma forma inactiva, a prednisona, ouma activa, a prednisolona ou, ainda, a de urn defice de absors:ao digestiva deste ou daquele corticoide. No primeiro caso a prednisolona resolve os problemas e, na expectativa do segundo, lui que tentar sempre urn corticoide alternative se os efeitos nao aparecem.
lnteressa-nos focar, contudo, o enonne trabalho que a verde ira corticorresistencia tern promovido, com relevo para as escolas de Denver, no Colorado, com

Janeiro/Fevereiro 1999

Szeffer e Leung, e para as londrinas de Corrigan e Peter Barnes.

A complcxidade e a diversidade dos resultados impoe-nos moderacao na sintese que iremos apresen-tar, para nao saturar de vez a vossa paciencia. Corren-do o risco dee omitir dados que de hoje para amanha se podcm vir a revelar importantes, gostariarnos de cumprir o objcctivo de vos sensibilizar para todo urn campo novo de intervencao terapeutica que podc permjtir actuar nos mecanismos geneticos sem ter de esperar pelo porvir longinquo da modificacao das sequencias de ADN.
E as primeiras demonstrac;oes desta inequivoca impotencia dos corticoides para exercer a sua anti-inflamat6ria em grupos restritos de asmaticos foram a verifi cacao, nestes casos, da sua incapacidadc de suprimir in vitro, a expressao dos receptorcs do complemento dos mononuclearcs, (15.16), e a prolife-linfocitaria pela fitohemaglutinina e, in vivo, a resposta a tubcrculina e subsequentc infiltracao de macr6fagos. eosin6filos e celulas T activadas (18). Para as situacoes onde isto sucede, e clara a eviden-cia que nao sc trata de uma resistencia local, do aparelho respirat6rio, fruto do processo inflamat6rio o que. como veremos, pode suceder. Exjste uma anomalia sistemica que se impunha investigar.
E a procura dos fundamentos moleculares destc fen6meno faz-nos entrar nurna meada de dados onde

s6 agora e possivel divisar algumas linhas mestras. Procurou encontrar-se, sem resultado, uma anoma-Jia estructural do gene do GR. semelhante a descrita para a forma familiar. Tudo passou a apontar para urn defeito funcional na afinidade de ligacao do receptor ao corticoide e/ou uma baixa densidade dos recepto-res. Os resultados foram controversos, nao totalmente convincentes mas suficientemente diversiticados para se poder pensar que hA vanas fonnas de corticorresis-tencia na asma hurnana (19-22).
A pequena na afinidade do GR podera ser consequencia, ja que a recuperayao da capacidade de do receptor, que se consegue in vitro, e impe-
dida se se junta uma associacao de IL-2 e IL-4 (22) sem qu!!, isoladamente, qualquer destas interleucinas

Janeiro/Fevereiro 1999

XJV CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

consiga o efeito de reduzir a afirudade de ligayao dos corticoides aos receptores nucleares do linf6cito T (23). Esta situacao e reconhecida nos estudos de llquido de lavagem bronco-alveolar que demonstram nos corticorresistentes, em contraste com os asmaticos sensiveis e os nonnais, urn aumento da expressao celular do rnARN de IL-2 e TL-4 que nao e anulada por uma semana de de prednisolona oral (24).
Mas estc processo demonstrado localmente, nao cxplica a da sensibilidade aos corticoidcs por parte dos mononucleares circulantes.
A Escola de Denver deu urn passo em frente num estudo de linf6citos de 17 asmaticos nao sensiveis aos corticosteroidcs (7), verincando duas modalidades de comportamento que lhe pem1itiu propor dois tipos de corticorresistencia.

Na de Tipo 1 a perda de afmidade do GR e quatro vezes maior nas celulas T do que nas nao T, o que implica a sensibilidade de tecidos extra-pulmonarcs, havendo a csperar os habituais cfeitos colaterais da corticoterapia prolongada.
Na de Tipo 11, a diminuicao do ntirnero de recepto-res com capacidade de se ligarcm ao corticoide e universal e, do mesmo modo que na corticorresisrencia familiar, nao se exprimem os cfeitos colaterais por inexistencia de reconhecimento sistemico, da presenya de corticoides de origem ex6gena.
lsto querera dizcr que, enquanto a anomalia do tipo 11 sera estrutural, na de tipo I podera haver condicio-nantes locais que, uma vez anuladas, darao Iugar a reposicao da sensibilidade.

Corticoides e factores de

Mas a revoluyao mais profunda, motivada em boa parte por esta sequencia de estudos em doentes corti-corresistentes, veio com o conhecimento da interferen-cia dos corticosteroides nos factores de dos

genes secretores de proteinas pr6-inflamat6rias. Relembremos, muito sumanamente, o modo de actuayao dos corticoides a nivel celuJar (25).

Vol. V N° I 23

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

Eles exercem os seus efeitos atraves dos respecti-vos receptores, os GR., que se localizam no citoplasma das celulas-alvo e que, ap6s e pelo corticoide, se dirigem dois a dois para o nucleo onde, atraves de estruturas bidigitais, se ligam ao ADN nwna zona especifiea, o GRE (glucocorticoid respon-sive element).

E esta que interfere na do gene,
induzindo ou rcprimindo a sua eonsoante a
que nele exercem os corticoides (genes GRE positivos e negativos).
Para alem deste modelo classico de dos corticoides, parece mais importante na repressao da sintese de proteinas inflamat6rias uma outra via que
resulta da directa dos GR activados com os
factores de genetica (26).
Estes factores de quando estimulados por certos sinais extemos, (citocinas ou VIrus, por exemplo) promovem a expressao dos genes da infla-o que conduz a sintese awnentada de proteinas
inflamat6rias. Estc e urn mecanismo de da
resposra e julga-se hoje que uma das anomalias de
base da asmatica seja urn funcionamento
excessivo dos factores de determinante da

gravidade da e da resposta a terapeutica. (27). Urn dos factores de transcri<;:ao e o AP-I (Activa-ting Protein Factor I) que no pulmao humano e activado pelo TNF-cx, impedida pela actua-<;:ao dos corticosteroides que bloqueiam por esta via, por exemplo, a transcri<;:ao do gene da colagenase (28). Outro eo CREB (Cyclic AMP Response Element Binding Factor), activado pelo c' AMP. Tera papel importante na do receptor beta-2, nomeada-mente pela de "down-regulation" ap6s exposi-cr6niea a agonistas beta.
Elevadas de agonistas beta-i acti-vam o CREB no pulmao humano e nas celulas infla-
mat6rias- atraves do aumento da do
c'AMP (29-31). Daqui resulta a de comple-
xos GR-CREB responsaveis por uma da
do receptor ao GRE.
lsto faz com que elevadas de agonis-ta beta possam induzir resisteneia aos estero ides. Num

24 VoL VND 1

estudo em asmaticos, vcrificou-se que sea admlnistra-de budesonido durante tres semanas a resposta tardia ao alergenio inalado, a de uma dose relativamente alta de agonista beta anulava aquele efeito (32).
Porventura o mais importante factor de
na asma sera o NF -kB (Nuclear Factor kB) que deve o scu nome ao facto de ser regulador da sintese das cadeias K no linf6cito B. Podera ser o maestro das doen9as inflamat6rias cr6nicas (33).
Sensivel a muitos dos estimulos que desencadeiam a inflama<;:ao das vias aereas, ele acelera a transcriyao de muitos dos genes inflamat6rios que tern expressao anormal na asma. E o caso dos genes de citocinas inflamat6rias, de quimiocinas envolvidas no recruta-mento de eosin6filos, de enzimas promotoras de secre<;:ao de mediadores, de moleculas de adcsao envolvidas no recrutamento de cosin6filos, c de receptores da (35).
Este potencial pr6-asmatico do NF-kB pode scr posto em ac<;:ao por muitos estimulos que se sabe aumentarem a asmatica: alergenios, oxidantes, citocinas pr6-inflamat6rias e virus.

Uma nova para a corticorresistencia

A via classica de liga<;:ao ao ADN, no GRE, estara muito Ionge de explicar a anti-inflamat6ria dos corticosteroides, tanto mais que genes inflama-t6rios nao possuem GRE negativos. Tudo aponta para que o controlo da pelos corticoides se faya, sobretudo, atraves de urn sinal inibit6rio de uma proteina-proteina, entre GR activado e
factores de transcri<;:ao tais como AP-l, NF-kB e CREB. A repressao mutua vai ocasionar a nao trans-genetica (28).
Esta descoberta veio permitir conhecer mais no intimo os mecanismos de corticorresistencia, ja .nao explicaveis pela reduyao da densidade ou a faJta de afinidade dos GR. 0 que se veio a concluir e que na eorticorresistencia o que parece existir e urn efeito inibidor reduzido dos corticoides sobre a do

Janeiro/Fevereiro 1999

AP-1, mantendo-se o seu efeito sobre o NF-kB e o CREB. Ha mesmo urn aumento de actividade de AP-I Ora esta excessiva de AP-1, urn defeito fundamental na corticorresistencia, levara a uma sequestrayao dos GR. que os tentam controlar, deixan-do de haver receptores disponiveis para a inibi9ao do NF-kB pelos corticosteroides, a mais importante, nem para a ligayao ao GRE (36).
lsto explicaria situa96es de corticorresistencia do tipo I, as mais frequentes, para as quais nao se conhece urna base gemStica que a incidencia familiar faz supor. E sera, com toda a probabalidade, urn descontrolo primario da activa<;ao de AP-I
Mas a resistencia secundana, resultante da activi-dade inflarnat6ria, tambem pode ser provocada ou ampliada pela mesma via dos factorcs de transcri9ao. Sabe-se que a IL-l, IL-6 e TNF-a, segregadas durante a inflamayao asmatica, sao activadores no pulmao de AP-I e NF-kB (37,38). Esta activayao dos factores de transcri9ao pode conduzir igualmente ao consumo de GR, tanto no citoplasma como no nucleo, rcduzindo a resposta aos corticosteroides.
Nestes casos o aumcnto da dose de esteroidcs por via oral, cootrolando os factorcs de transcri9a0 c a ioflarnayao pode repor a sensibilidade normal, nomea-damente a doses baixas de corticoidcs inalados. ldentico mecanismo de activa9ao dos factorcs de podera ser uma das explicay6es para uma corticorresistencia de crianyas asm<hicas com infecyao persistente das vias aereas por adenovirus (39), rcco-nhecido que e aquele pape) para OS virus.
Ja pior esclarecida e a resistencia induzida pela actividade conjunta de lL-4 e IL-5, atras referida, que se julga actuar sobretudo na afinidade dos GR aos corticoides (23).
Tambem nao e facil de explicar a corticorresisten-cia nas exacerba96es pre-menstruais da asma (40). Tudo sugere haver urn fen6meno de para as ligay6es com o GRE ja que estrogenios e progeste-rona tern grande semeU1an9a estrutural com o GR. Recentemente, porter sido descrita interac9ao entre o receptor da progesterona eo NF-kB (41), sugere-se que a queda menstrual da progesterona pode levar a

Janeiro/Feverciro 1999

XIV CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

activayao do NF-kB mas desconhece-se porque s6 urn numero reduzido de mulheres reage deste modo.

As terapeuticas

0 melhor conhecimento dos mecanismos de actua9ao dos corticosteroides pennite hoje nao s6 racionalizar o seu uso tcrapeutico mas ainda prevcr a utilizayao de rr.edica96es mais selectivas no seu potencial anti-inflamat6rio, com mcnores efeitos indesejaveis.
E a prime ira deduyao e a falta de 16gica, em rcla9ao aos corticoides inalados, de estrategias propostas por algumas norrnas intemacionais, iniciar-se por doses baixas e ir-se adaptando ate o encontrar de doses eficazes.

0 oposto parcce rnais adequado c ha disso demons-trayao cientffica (42): se ha urn elevado grau de infla-ma9ao nas vias aereas c grande o indice de transcriyao de factorcs pr6-inflamat6rios que consomem GR e tornam os csteroides menos eficazes. A utilizayao, a partida, de doses elevadas corta mais cedo este ciclo vicioso, por inibi9ao dos factores de
xando mais GR activados livres para continuarem a sua actuayiiO anti-inflamat6ria, mesmo baixando progressivamente a dose. Em muitos casos sera util, mesmo, iniciar o ataque terapeutico com uma serie curta de corticoides orais ao mesmo tempo que se introduzem os inalados.
Sc o efeito anti-inflamat6rio dos corticosteroides se da sobretudo pel a repressao dos factores de (transrepressiio) e os efeitos indesejaveis, nomeada-mente os metab6Licos, atraves da ligayao ao GRE do ADN (transactivayao), sera 16gica a s(ntese de novos corticoides que promovam a transrepressao sem sen>m transactivadores. Poder-se-ia, assim, banalizar o uso de corticoides por via oral.
E isto, sabemo-lo a posteriori, ja esta a acontecer com os novos corticoides inalados budesonido e

fluticasona que tern urna maior actividade de transre-pressao (43).
Este principia inforrna a sintese dos chamados

Vol. V Ng I 25

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

esteroides "dissociados", como a mifepristona, o ZK 982993 (45), o RU 24858 eo RU 40066 (37).
Uma outra via a explorar e a inibiyao terapeutica dos factores de transcrir;ao, nomeadamente do NF-k.B, a mais explorada (33).
Os anti-oxidantes (46.47), potencialmente t6xicos e de acr;ao incompleta, a relativamente especifica glitoxina, dcrivada do Aspe1gillus (48), e a IL-l 0 que sera dclieitaria nos macr6fagos alveolares do asmatico (49). constituem as primeiras tentativas.
A inibir;ao espccifica de NF-k.B continua a ser procurada, nomeadamente atraves da inactivarrao de enzimas especificos da sua sintese (50), mas depara com a dificuldade de se estar a impedir uma actividade importante nos processos imunes. Restara a esperanya da via t6pica para ultrapassar este obstaculo.
Estes novos dados sobre as varias formas de actuac;ao anti-inflamat6ria dos corticosteroides tam-bern podem ser aproveitados para a associar;ao de

BIBLIOCRAFIA

1. KIRKHAM BW. CORJULL MM, DAVISON SC, PANA-y I GS. Response to glucorticoid treatment in rheumatoid arthritis: in vitro cell mediated immune assay predicts in vivo responses. J. Rheumatol. 1991: 18: 821 -825.
2. CLARK G. BARRAT TM. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Paedia-tric Nephrology .Ed. 1993: 3: 767-787.
3. LANGHOFF E, JACOBSEN KK.. RYDER LP e col. Recipi-ent lymphocyte sensivity to methylprednisolone affects cadaver kidney graft survival. Lancet 1986: I: 1296-1297.
4. NORBIATO GM, BEViLACQUA M, VAGO T e col. Cortisol resistence in acquired immunideficiency syndro-me. J. Clin. Endocriol. Metab. 1992; 74:608-613.
5. SCHWARTZ HJ, LOWELL FC, MALBY JC. Steroid resistence in bronchial asthma. Ann. lnt Med. 1968; 69: 493--495.
6. CARMICHAEL J, PATERSON IC, DlAZ P e col. Corti-costeroid resistance in chronic asthma. B.M.J. 1981; 282: 1419-1422.
7. SHERER, LEUNG DYM, SURS W ecol. Steroid resistant asthma: cellular mechanisms contributing to immediate

26 Vol. VN° I

farmacos na asma. Sabido que a ciclosporina e coni-costeroides tern uma acr;ao sinergica no anular da expressao de genes de varias interleucinas, como Il-2, TL-4 e IL-5, a soma da actividade dos dois farmacos pode ser aproveitada para urna eficacia com doses baixas de cada urn (51). A associayao de doses mujto baixas de ciclosporina A c de corticoides inaJados podc fazer centrar estc sinergismo nas vias aereas. Na hist6ria da Medicina tern sido as excepr;oes a proporcionar a abcrtura das janelas mrus amp las para observar o futuro. A corticorresistencia nao foge a regra e tern ajudado a desvendar os mecanismos mais intimos da rcgulayao da transcriyao dos genes pr6--inflamat6rios.
Com isso acabou por nos proporcionar renovados motivos de esperanr;a na terapeutica da asma bronquj-ca. quando parecc viavel, pela primeira vez. actuar nos mecanismos de condicionamento genetico da inflama-c;ao asmatica.

response to glucocorticoid therapy. J. Clin. Lnvest. 1994; 3: 33-39.
8. LEETH, BRA TTSAND R, LEUNG DYM. Corticosteroid action and rcsistence in asthma. Am. J. Respir. Cell Mol. Bioi. 1996; 154 (Suppl): SI-S79.
9. LAMBERTS SWJ, GORDON ACH, DOUGLAS JC e col. Resistcnce to methylprednisolone in cultures of blood mononuclear cells from glucocorticoid resistant asthmatic patients. Clin. Science. 1984: 97: 698-706.
10. HURLEY OM, ACCILI A, STRATAKJS A e col. Point mutation causing a single aminoacid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. J. Cli. Invest. 1991; 87: 680-686.
II. LAMBERTS SWJ, KIOPER JW, DEJONG FH. Familial and iatrogenic cortisol receptor resistance. J. Steroid. Biochem. Mol. Bioi. 1992; 43: 385-388.
12. LANE SJ, ARM JP, STAYNON DZ, LEE T. Chemical mutation analysis of the human glucocorticoid receptor eDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. Am. J. Respir. Cell Mol. Bioi. 1994: II: 42-48.

Janeiro/Fevereiro 1999

13. WOOD 11 RP, MlLGROM H. Vocal cordal disfunction. J. Allergy. Clin.lmmunol. 1996; 98:481-485.

14. SZEFLER S. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. J. Allergy Clin.lmmunol. 1991; 88: 147-165.
15. POLNANSK Y MC, GORDON ACH, DOUGLAS JC e col. Resistance to methylprednisolone in cultures of mononucle-
ar cells from glucocorticoid resistant asthmatic patients. Clin. Sciene 1984; 67: 639-645.

16. CORRIGAN CJ, BROWN P, BARNES NC c col. Gluco-corticoid resistance in chronic asthma: glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics and inhibition ofperipherc1l blood T-celt proliferation by gl.ucocorticoid in vitro. Am. Rev. Respir. Dis. 199 1; 144: 1016-1025.

17. ALVAREZ J, SURS W, LEUNG DYM e col. Steroid-resistant asthma: immunologic and pharmacologic features.
J. Allergy. Cti.lmmunol. 1992; 89:714-721.
18. LANE SJ, SOUSA AR, POSTON RN, LEETH. Jn vivo cutaneous tuberculin response to prednisolone in corticoste-roid resistant bronchial asthma. J. Allergy Clin. Lmmunol. 1996; 97:698-706.

19. CORRJGAN CJ. BROWN PH, BARNES NC c col. Gluco-corticoid resistance in chronic asthma: peripheral blood T lymphocyle activation and comparison of the T lymphocyte inhibitory effects of glucocorticoids and cyclosporin A. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 1020-1024.

20. CORRIGAN CJ. BROWN PH, BARNES NC e col. Gluco-corticoid resistance in chronic asthma. Am. J. Respir. Dis. 1991; 144: I 016-1025.

21. LANE SJ. LEETH. Glucocorticoid receptor characteristics in monocytes of patients with concosreroid-resistant bronchi-
al asthma. Am. Rev. Respir.Dis. 1991; 143: 1020-1024

22. SHERER, LEUNG DYM, SURS We col. Steroid-resistat asthma: cellular mechanisms con,tributing to inadquate response to gluco-corticoid therapy. J. Clin. Invest. 1994;
93: 33-39.

23. KAM JC, SZEFLER SJ. SURS We col. Combination ofLL-2 and lL-4 reduc-es glucocorticoid-receptor binding affinity and T cell responses to glucocort'icoids. J. lmmunol. 1993; 151: 3460-3466.

24. LEUNG OYM. MARTIN RJ. SZEFLERSJ e c.ol. Dysregu-lation of interleukin-4, interteukin-5 and intyerferon-gene expression in steroid' resistant asthma. J. Exp. Med. 1995; 181: 33-40.
25. BARNES PJ. Molecular mechanisms of steroid action in man. J. Allergy. Clin.lmmunol. 1996; 97: 159-168.
26. BARNES PJ, ADCOCK 1M. Transcription factors and asthma. Eur. Respir. J. 1998; 12: 221-234.
27. LATCHMAN OS. Transcription-factor mutations and disease. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 28-33.

Janeiro/Fevereiro 1999

XlV CONGRESSO DE PNEUMOLOG!A: TEXTOS

28. YANG YEN Hf, CHAMBARD JC, SUN YL e col. Trans-criptional interference between c-Jan and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. Cell. 1990: 62: 1205- 121 5.
29. PETERS MJ, ADCOCK IM, BROWN RC, BARNES PJ. Beta-adrcnoceptor agonists interfere with glucocorticoid receptor DN.t. binding in rat lung. Eur. J. Pharmacal. 1995; 289: 275-281.

30. STEVENS DA, BARNES P J, ADCOCK IM. Bcta-agonists inhibits DNA binding of glucocorticoid receptors in human pulmonary and bronchial epithelial cells (Abstract). AM. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: A 195.
31. ADCOCK IM, BROWN CR, GELDER CM. The effects of glucocorticoids on transcription factor activation in human peripherc1l blood mononuclear cells. Am. J. Phis.iol. 1995;
37: C331-C338.

32. WONG CS, WAMEDNA 1, PAVORD ill, TA!'TERSF1-ELD AE. Effect of glucocorticoids on transcription factor activation in human peripheral blood mononuclear cells. Am. Physiol. 1995; 37: C331-C338.
33. BARNES PJ, ADCOCK IM. NF-kB: a pivotal role in asthma and a new target for therapy. Trends Pharmacal. Sc. 1997; 18: 46-50.
34. SlEBENLIST U, FRANZUSO G. BROWN R. Structure, regulation and function ofNF-kB. Annu. Rev. Cell. Bioi. 1994; 10:405-455.
35. XlE Q, K.ASH.lWARBARA Y, NATHAN C. Role of t.ranscription factor Nf-kB/Rcl in induction of nitric oxide synthase. J. Bioi. Chem. 1994; 269: 4705-4708.
36. ADCOCK JM, BRADY S, LLM S c col. Increase JUN kinase activity in peripheral blood monocytes from steroid-resistant asthmatic subjects (Abstract). Am. Rev. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: A 288.
37. ADCOCK J.M, BROWN CR, GELDER CM e col. The effects of phorbol ester and cytokine stimulated transcripti-
on factor activation in human lung. Life Sci. 1994; 55: 1147-1153.
38. ADCOCK 1M, BROWN CR. SHJl{ASAKl H, BARNES PJ. Effects of dexamethasone on cytokine and phorbol ester stimulated c-Fos and c-Jun DNA binding and gene expressi-
on in human Lung. Eur. Respir. J. 1994; 7:2117-2123.
39. MACEK V, SORV J, KORPRJVA S, MARIN PJ. Persiste.nt adenovirus infection and chronic airway obstruction in children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 7-10.
40. BEYNON HLC, GARBET ND, BARNES PJ. Severe premenstrual exacerbations of as !luna: effects of intramus-cular progesterone. Lancet 1988; 2: 370-372.
41. K.ALKHOVENG E, WISSINK ES, VANDER SAAG PT, VAN DER BURG B. Negative intection between the Ret A (p65) sub-).lnit ofNF-kB and the progesterone receptor. J. Bioi. Chern. 1996; 271: 6217-6224.

27

R.EVISTA PORTUGUESA DE PNEU MOLOGIA

42. SELROOS 0, PIETINALHO A, LOFROS A-B, RISKA A. High dose is more effective than low-dose inhaled corticos-teroids when starting medication in patients with moderately severe asthma (abstract). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; ISS: A 349.
43. ADCOCK IM, BARNES PJ. Ligand- induced differentiati-on of glucocorticoid receptor (GR) transrepression and transactivation (Abstract). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; I 53: 243.
44. VA YSSIERE BM, DUPONT S. CHOQUART A e col. Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP- I transrepression exhibit anti-inflammatory activity in vivo. Mol. Endocrine!. 1997: II: 1245- 1255.

45. HECK S, KULLMAN M, GRAST A e col. A distinct modulation domain in glucocorticoid receptor monomers in
the repression of activity of the transcription factor AP-I. EMBO J. 1994; 13: 4087-4095.
46. SCHREK R, RlliBER P. BAEURJ£ PA. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messenger in the activation of the NF-k.B transcription factor and HIV- 1. EMBO J. 199 1: 10: 2247-2258.

4 7. M V AJ I MA T, KOT ARE V. Spine trapping agent, phenyl N-ter-butyl nitrone, inhibits induction of nitric oxide synthase in endoxin-induced shock in mice. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 215: 114-121.
48. WANG P, WU P, SPIEGEL MJ e col. Lnterleukin (LL) -10 inhibits nuclear factor kB activation in human monocytes.
IL- l 0 and LL-4 supress cytokine synthesis by different mechanisms. J. Bioi. Chern. 1995; 270: 9558-9563.
49. PAHL HL, KRAUSS B, SCHULTZE-OSTHOFF K e col. The immunossupressive fungal metabolite gliotoxin specifically inhibits transcription factor NF-k.B. J. Exp. Med. 1996: 183: 1829-1840.

50. VARON A, GONEN H, ALKALAI I e col. Inhibition of NF-kB cellular function via specific targeting of the lkB ubiquitin ligase. EMBO. J. 1997; 16: 6486-6494.
51. WRIGHT LC. CAMMJSULI S, BABOULENE L e col. Cyclosporin A and glucocorticoids interact synergistically
m T lymphocytes: implications for asthma therapy. Am. J. Rcspir. Crit. Care Med. 1995: I 5 I: A 675.

Resistencias aos Antibioticos em Pneumologia

JG SARAIVA DACUNHA*

Servi90 de Doen9as lnfecciosas dos HUC (Director: Prof. Dr. A. Meliyo-Silvestre)

RESUMO

A crescente resistencia dos microrganismos aos
agentes aotimicrobianos tern motivado o interesse da
comunidade cientifica com o objectivo de avaliar a
dimensio do problema, perceber a sua origem e encon-
trar eventuais Sao quatro os mecanismos
basicos de resistencia das bacterias aos antibioticos:

enzimatica, ou excesso de produ-
!llvo. da penneabilidade da
• parede celulilr e acnva \ etauxo) do antibiOtico

• Professor Associado de fnfecciosas da Faculdade de Medicina
de Coimbrn c Assistcnte Grnduado de lnfccciosas dos HUC

28 Vol. V I

para o exterior da bacteria. Para cada uma das diferen-tes classes de antibioticos sio referidos os principais mecanismos de resistencia, assim como se exemplifica quais os germes de particular relevincia em pneumolo-gia que maiores dificuldades terapeuticas actualmente colocam. Fioalmente enumeram-se aJgumas medidas para contrariar a expansio do problema.

Palavras-Chave: Resistencias aos antibi6ticos; Pneu-

mologia; Pneumococo.

As resistencias aos antibi6ticos tern evoluido de

forma alarmante nos ultimos anos, sendo hoje englo-badas nas denominadas doenc;as infecciosas emergen-

Janciro/Fevereiro 1999