

Citocinas inflamatorias y corticosteroides

Inflammatory cytokines and corticosteroids

FLAVIA DE FREIRE CÁSSIA, MD,* FÁTIMA PESSANHA FAGUNDES, MD,*
CLAUDIA ALCÂNTARA GOMES, MD,* EDUARDO HENRIQUE JORGE LAGO, MD,*
MARCIA RAMOS-E-SILVA, MD, PhD,** SUELI COELHO DA SILVA CARNEIRO, MD, PhD***

From the post-graduation course and sector of dermatology, School of Medicine and HUCFF-UFRJ, Federal University of Rio de Janeiro

** Post-graduation students, sector of dermatology and post-graduation course, School of Medicine and HUCFF-UFRJ, Federal University of Rio de Janeiro*

*** Associate professor and chairman, sector of dermatology and post-graduation course, School of Medicine and HUCFF-UFRJ, Federal University of Rio de Janeiro*

****Dermatologist and associate professor, sector of dermatology and post-graduation course, School of Medicine and HUCFF-UFRJ, Federal University of Rio de Janeiro; member of the Brazilian Academy of Rheumatology*

RESUMEN

LOS AUTORES PRESENTAN UNA REVISIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA, ASÍ COMO DE LOS CAMBIOS LOCALES Y SISTÉMICOS QUE OCURREN SIMULTÁNEA O SECUENCIALMENTE, TENIENDO EN CUENTA LA RESPUESTA VASCULAR Y CELULAR. SE DESCRIBEN LAS DIFERENTES CLASES DE MEDIADORES ESPECÍFICOS QUE CONTRIBUYEN A ESTOS EVENTOS Y REVISAN LOS ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ESTEROIDES EN EL MANEJO DE LA INFLAMACIÓN Y EN LA CITOCINAS INFLAMATORIAS.

PALABRAS CLAVE: CITOCINAS, INFLAMACIÓN, CORTICOSTEROIDES

ABSTRACT

THE AUTHORS PRESENT AN OVERVIEW OF THE INFLAMMATORY-REPARATIVE RESPONSE, THE MULTITUDE OF SYSTEMIC AND LOCAL CHANGES THAT OCCUR SIMULTANEOUS OR SEQUENTIALLY CONSIDERING VASCULAR AND CELLULAR RESPONSE. THEY DESCRIBE THE VARIOUS CLASSES OF SPECIFIC MEDIATORS THAT CONTRIBUTE TO THESE EVENTS AND REVIEW THE PHARMACOLOGY ASPECTS OF STEROIDS IN THE MANAGEMENT OF INFLAMMATION AND ON INFLAMMATORY CYTOKINES.

KEY WORDS: CYTOKINES, INFLAMMATION, CORTICOSTEROIDS

Introducción

La inflamación es la respuesta protectora del organismo al daño celular. Esta respuesta es compleja desde su inicio, pues utiliza varios mecanismos tisulares y humorales para librarse del agente agresor, y cesa cuando alcanza el objetivo, que es el restablecimiento de la integridad del tejido. Sin embargo, por diversas razones, muchas de ellas conocidas y otras sólo sugeridas, el proceso inflamatorio se cronifica, resultando en las enfermedades inflamatorias crónicas, de tan difícil manejo terapéutico.

En la era precorticoide, el arsenal terapéutico era bastante reducido y los médicos e investigadores se veían imposibilitados de tratar o modular un sinnúmero de enfermedades agudas y crónicas que amenazaban la vida y la integridad física de los pacientes.

A partir de los años cincuenta, con el descubrimiento de la cortisona, se inauguró una nueva era en la terapia. Los pacientes de artritis reumatoide y otras enfermedades infla-

matorias comenzaron a experimentar gran alivio en sus sufrimientos físicos. En los años siguientes, los nuevos y auspiciosos conocimientos llevaron a la síntesis de derivados cada vez más eficaces y con menos efectos en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Incontables enfermedades cutáneas de gran prevalencia, como la dermatitis atópica y de contacto y la psoriasis, necesitan muchas veces tratamiento local. Sin embargo, los compuestos de uso tópico también presentan muchos efectos adversos, lo que compromete su uso continuado. Los investigadores, al igual que ha ocurrido en la medicación sistémica, no se han descuidado y han partido a la síntesis

CORRESPONDENCIA:

Sueli Coelho da Silva Carneiro
Rua Farne de Amoedo, 140 / 601, 22420-020 Rio de Janeiro, RJ
Tel / Fax: 55-21-5622580
E-mail: sueli@hucff.ufrj.br

de compuestos que pudiesen reunir potencia antiinflamatoria, comodidad posológica, aceptabilidad cosmética y un mínimo de efectos colaterales indeseables.

La inflamación

El proceso inflamatorio consiste en la reacción del tejido vivo de un organismo vascularizado ante una agresión local. Es un proceso que se origina en los vasos sanguíneos, provocando la acumulación de fluido y leucocitos en el tejido extravascular, y está íntimamente relacionado con el proceso de reparación, que a través de la regeneración de las células y de otros componentes tisulares configura el mecanismo fundamental para la supervivencia, que es la defensa contra los agresores externos en su totalidad.^{1,2,3}

La inflamación es, sobre todo, una respuesta protectora cuyo principal objetivo es librar al organismo del elemento causante del daño celular —microbios y toxinas— y de las consecuencias de ese daño —células y tejidos necróticos—. Sin la inflamación, las infecciones se diseminarían y las heridas nunca cicatrizarían. Sin embargo, la inflamación y la reparación pueden ser potencialmente dañinas. Los procesos inflamatorios son la base de las reacciones de hipersensibilidad a insectos, drogas y toxinas que pueden amenazar la vida, y de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, la aterosclerosis y la fibrosis pulmonar.^{1,3}

Existen dos tipos de inflamación: la aguda y la crónica. La aguda es de corta duración (minutos, horas o algunos días) y sus características principales son la exudación de fluido y de proteínas plasmáticas (edema), así como la migración de leucocitos, predominantemente los neutrófilos. La inflamación crónica, por otro lado, tiene duración más prolongada y está asociada histológicamente a la presencia de linfocitos y macrófagos, así como a la proliferación del tejido conjuntivo y de vasos sanguíneos.

Las respuestas vascular y celular de la inflamación aguda y crónica son mediadas por factores químicos derivados del plasma o de células, y desencadenadas por el estímulo inflamatorio. La inflamación termina cuando se remueve el estímulo y se disipa o inhibe la acción de los mediadores.^{2,3,4,5}

Inflamación aguda

Son tres sus componentes principales: 1. alteraciones del calibre vascular que llevan al aumento del flujo sanguíneo; 2. alteraciones estructurales en la microvasculatura capaces de permitir que proteínas plasmáticas y leucocitos dejen la circulación; y 3. migración de leucocitos de la microcirculación y su acumulación en el lugar del daño.¹

Alteraciones vasculares

Se produce la vasodilatación de las arteriolas, llevando a la apertura de capilares y al aumento del flujo sanguíneo, que son la causa del calor y del rubor. El aumento de la permeabilidad de la microvasculatura desacelera la circulación, provocando la extravasación de fluido rico en proteínas para el espacio extravascular. Ocurre entonces un aumento de la viscosidad de la sangre y estasis que, a la vez, lleva a la marginación de los leucocitos, principalmente los neutrófilos.^{1,2,3}

Eventos celulares

La secuencia de eventos en el paso de los leucocitos del lumen al intersticio, *extravasación*, puede dividirse en *marginación* y *adhesión*, *transmigración a través del endotelio* (diapédesis) y *migración en los tejidos intersticiales* hacia un estímulo quimiotáctico.^{1,6}

La adhesión y la transmigración de leucocitos son determinadas por las moléculas de adhesión complementarias en los leucocitos y en las superficies endoteliales (*como llave y cerradura*). Los mediadores químicos (algunas citocinas) afectan este proceso a través de la modulación de la expresión o de la afinidad de esas moléculas en la superficie.

Las moléculas de adhesión pertenecen a tres familias: la familia de las selectinas (E-selectina o ELAM-1, P-selectina o GMP140, L-selectina o LAM-1), de las inmunoglobulinas (ICAM-1 y VCAM-1) y de las integrinas (LFA-1, MAC-1 y VLA-4).^{1,7,8}

Algunos mediadores inflamatorios y, particularmente, las *citocinas* IL-1 y TNF, inducen la síntesis y la expresión en la superficie endotelial de las moléculas de adhesión. Por ejemplo, la E-selectina no está presente normalmente en el endotelio, es inducida por la IL-1 y TNF, y participa de la adhesión de los neutrófilos a sus receptores. Las mismas citocinas también aumentan la expresión de ICAM-1 y VCAM-1.^{1,6,7,8}

Mediadores químicos de la inflamación

Los mediadores químicos de la inflamación pueden originarse del plasma o de las células. Los mediadores derivados del plasma, como el complemento, deben ser activados para adquirir sus actividades biológicas. Ya los derivados de las células son almacenados dentro de gránulos, como por ejemplo la histamina, o necesitan ser sintetizados de nuevo, como ocurre con las citocinas. Las principales fuentes celulares son las plaquetas, los neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos.^{1,2}

Para que haya un aumento de la permeabilidad vascular tienen que estar presentes, por lo menos en la fase inicial de la inflamación, tanto la histamina como las anafilatoxinas (C3a y C5a), las quininas, los leucotrienos C, D y E, y el factor de activación plaquetaria. Ya para la quimiotaxis, el fragmento de complemento C5a, los productos de la lipoxigenasa (LTB₄) y otros lípidos quimiotácticos son los protagonistas más probables. Por otro lado, no se puede negar el papel importante de las prostaglandinas en la vasodilatación y en la inducción del dolor, la fiebre y el edema. Los productos lisosómicos y radicales derivados del oxígeno son los más probables causantes de la destrucción del tejido. El óxido nítrico está presente en la vasodilatación y citotoxicidad, y las *citocinas* están implicadas en la interacción entre leucocitos y endotelio vascular, y en las reacciones de la fase aguda.^{1,3}

Citocinas

Las citocinas forman uno de los grupos más grandes de señales de comunicación que influyen en la actividad de células por vías autocrinas, paracrinas u hormonales. Son polipéptidos solubles, sintetizados o no por células del sistema inmune, que dictan la progresión controlada de la respuesta inmune-inflamatoria. Se usa el término linfocina para la citocina que se deriva del linfocito, y monocina para la derivada del monocito. La palabra citocina, sin embargo, es utilizada más adecuadamente cuando se hace referencia a la inflamación, en que las proteínas se derivan de diferentes células.^{9,10}

Pertenecen a las citocinas las interleucinas, el factor de necrosis tumoral, el interferón, los factores estimulantes de colonias y los factores de crecimiento

celular. Las principales citocinas que participan de la inflamación son la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la familia de la interleucina 8 (IL-8).¹⁰

La IL-1 y el TNF comparten muchas propiedades biológicas. La IL-1 y el TNF- α son producidos por macrófagos activados, y el TNF- β , por células T activadas. Es posible estimular su secreción por endotoxinas, complejos inmunes, toxinas, daño físico y una variedad de procesos inflamatorios. Al igual que los factores de crecimiento, inducen sus efectos de tres modos: pueden actuar en la misma célula que los produjo (efecto autocrino), en las células vecinas (efecto paracrino) o sistémicamente, como cualquier otra hormona (efecto endocrino). Sus principales efectos sobre la inflamación ocurren en el endotelio, en los leucocitos y en los fibroblastos, e inducen las reacciones sistémicas de la fase aguda de la inflamación.¹¹ (Figura 1)

La IL-8 es un pequeño polipéptido secretado por macrófagos activados y otros tipos celulares, como las células endoteliales, con gran poder quimiotáctico y activador de neutrófilos, y con capacidad limitada de actuar en monocitos y eosinófilos. Sus mayores inductores son otras citocinas, la IL-1 y el TNF- α . Forma parte de una familia de proteínas pequeñas de estructuras semejantes, caracterizadas por cuatro residuos de cisteína en posiciones idénticas, las cuales incluyen, además de la IL-8, el factor plaquetario 4, la proteína de quimioatracción de los monocitos y la RANTES, que es quimiotáctica para timocitos.¹²

Las citocinas se pueden agrupar según las cuatro principales fases de la inflamación, como sigue: en la fase de reconocimiento participan la IL-1 y el

TNF- α ; en el reclutamiento de las células inflamatorias, la IL-8 y el factor de quimiotaxis de mononucleares; en la remoción del agente infeccioso, el interferón- γ , la IL-2 y la IL-6, y en la fase de reparación, los factores de crecimiento.¹⁰

Inflamación crónica

De difícil precisión, la inflamación crónica es considerada un proceso de larga duración (semanas o meses) en el que la inflamación activa, la destrucción tisular y las tentativas de reparación proceden simultáneamente. Comienza con pocos síntomas y evoluciona insidiosamente, como sucede en la artritis reumatoide, en la aterosclerosis, en la tuberculosis y en las enfermedades pulmonares crónicas. Aparece, en general, como consecuencia de infecciones persistentes por algunos microorganismos, como el *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, algunos hongos y micoplasmas. La exposición prolongada a agentes potencialmente tóxicos, ya sean exógenos (sílice) o endógenos (lípidos plasmáticos), también puede desencadenar la respuesta inflamatoria crónica. Las enfermedades autoinmunes también son ejemplos de inflamación crónica desencadenada por factores que aún no han sido bien determinados.¹

Los corticosteroides

En 1855, Addison reconoció la importancia de las glándulas adrenales a partir del estudio de un paciente con hipoadrenalismo (síndrome de Addison). Más tarde (1925), Rogoff y Stewart ratificaron la importancia de las adrenales como glándulas indispensables para la vida; en 1930, Swingle y Pfiffser confirmaron los hallazgos anteriores. La identificación de los principios activos de las adrenales sólo fue

lograda posteriormente (entre 1935 y 1937) gracias a Winterstein, Kendal, Michstein y colaboradores. En 1948, cuando Reichstein sintetizó la 11-desoxicorticosterona y Saret la cortisona, un nuevo horizonte se abrió para los pacientes con artritis reumatoide, una vez que Hench, Kendall y colaboradores instituyeron el tratamiento del reumatismo con corticosteroides orales. Por intermedio del premio Nobel de 1950 (Kendall y Reichstein), la corticoterapia sistémica tuvo su importancia reconocida en la terapéutica de varias enfermedades hasta entonces intratables, surgiendo una enorme euforia y el consecuente uso indiscriminado de la medicación, lo que favoreció el apareamiento de sus efectos adversos.^{13, 14, 15}

La historia de la corticoterapia tópica comenzó con la utilización de la hidrocortisona en la dermatitis atópica y otros tipos de eccema. El éxito de este procedimiento terapéutico llevó al surgimiento de análogos de la hidrocortisona, como la dexametasona y la prednisona. Sin embargo, estas medicaciones no revelaron la misma eficacia observada con la droga pionera. A finales de los años cincuenta surgieron dos drogas con potencia superior a la de la hidrocortisona, el acetónido de triamcinolona y el acetónido de fluocinolona. En 1961, el reconocimiento de un ensayo que medía el grado de vasoconstricción en la piel permitió una evaluación más fidedigna de la potencia de los corticoides tópicos. Después de tal descubrimiento han sido sintetizadas docenas de corticoides tópicos con potencias variadas, el más potente de ellos, el propionato de clobetasol.^{15, 16}

Farmacología

Los corticoides son esteroides y tienen moléculas prácticamente pla-

nas y rígidas. Su esqueleto básico es el ciclopentanoperhidrofenantreno. Las características estructurales comunes a todas esas drogas son esenciales para toda actividad adrenocortical: 21 átomos de carbono, enlace doble entre los átomos C-4 y C-5, un grupo cetona en el C-3 y un grupo α cetol en el C-20 y C-21. En los mineralocorticoides está ausente un átomo de oxígeno en el C-11. Los glucocorticoides contienen un átomo de oxígeno y un α cetol (OH) en C-17.

Todos los corticoides actualmente utilizados son obtenidos por síntesis o por oxidación microbiológica de esteroides de origen natural. Las materias primas son principalmente esteroides y sapogeninas.

Los glucocorticoides son representados por la hidrocortisona. La introducción de enlace doble entre C-1 y C-2 y del sustituyente 6- α -F aumenta expresivamente tanto la actividad glucocorticoide como la antiinflamatoria. En general, los glucocorticoides son usados como ésteres, acetónidos o sales. Los ésteres y acetónidos son en verdad profármacos, porque, *in vivo*, por hidrólisis, se liberan los fármacos matrices. La acción de esos procorticoides, por lo tanto, es más duradera que la de los compuestos originales.

En su mayoría, los glucocorticoides son insolubles o prácticamente insolubles en agua, pero las formas fosfatósódicas, solubles en agua, pueden ser administradas por vía intravenosa o intramuscular.^{13, 14, 15}

Mecanismo de acción

Varias hipótesis han sido planteadas para explicar el mecanismo de acción de las hormonas corticoides. En cuanto a los glucocorticoides, parece que el objetivo primario de acción es la vía del ácido araquidónico. El inicio

del proceso en esa vía ocurre por la actividad de la fosfolipasa A, que libera el ácido araquidónico esterificado en la membrana celular, y éste a su vez sufre la acción de la ciclooxigenasa, llevando a la formación de los leucotrienos. Esos productos provocan fenómenos inflamatorios como vasodilatación, edema, aumento de la quimiotaxis de polimorfonucleares y otros eventos.

La fosfolipasa A es consabidamente inhibida por los corticosteroides sistémicos por medio de la síntesis de una proteína específica llamada lipocortina. Se supone que esos eventos también ocurren en la piel. La proteína de choque térmico 90 (HSP 90), en conjunto con HSP 70, tiene una función en la recepción esteroide y en la formación proteica. Se considera que tanto la HSP 90 como la HSP 70 son expresadas constitutivamente en la piel, y se cree que esas proteínas de choque térmico puedan funcionar como receptores para los corticosteroides tópicos.^{13, 14, 15, 16, 17}

Corticoides tópicos

Uno de los mecanismos de acción de los corticoides de uso tópico es la inhibición de la síntesis de citocinas y de su liberación. En uno de los estudios preclínicos desarrollados en ratones, la comparación de la acción de siete diferentes corticoides frecuentemente usados ha demostrado una acción inhibitoria sobre la producción de IL-1, TNF- α e IL-6, que son importantes mediadores de la inflamación.^{18, 19, 20, 21}

Aunque los corticosteroides sean usados terapéuticamente como drogas inmunosupresoras y antiinflamatorias potentes para un gran número de enfermedades y sean conocidos como inhibidores de la producción de muchas

citocinas en las células T activadas, hay evidencia del aumento de la IL-4 en algunos casos de la IFN gamma. Tales resultados conflictivos pueden ser causados por el efecto contrario del corticoide en los diferentes tipos de células involucrados en la regulación inmune, como la célula presentadora de antígeno *versus* las células T.

Koopman *et al.* han investigado los efectos local y sistémico de los glucocorticoides en el fenotipo de las células presentadoras de antígeno en la piel y en los linfonódulos en monos *rhesus*. Los expertos han utilizado marcadores como el CD68, HAM56, HLA-DR, CD1a, p55m RFD-1, moléculas coestimuladoras CD40, CD80 y CD86, y han documentado la semejanza fenotípica entre las APC de *rhesus* y humanos. La aplicación tópica de glucocorticoides ha llevado a una expresiva disminución del número de células CD1a en los linfonódulos de drenaje, lo que no ha ocurrido con la administración sistémica de la droga. La evaluación de los marcadores de células dendríticas en los linfonódulos ha sugerido que la aplicación de glucocorticoides resulta en la presencia de células APC fenotípicamente más maduras.¹⁸

Los corticosteroides inhiben la liberación de GM-CSF, que en el epitelio nasal es responsable de la viabilidad de

los eosinófilos, lo que justifica la acción de los corticoides en la reducción del infiltrado eosinofílico.¹⁹ Asimismo, inhiben la IL-5 producida por las células mononucleares periféricas y los osteoblastos evaluados por la actividad de la fosfatasa alcalina y por la síntesis de la osteocalcina. La bioactividad de los corticosteroides varía entre las diferentes células humanas, y la afinidad en el enlace del receptor no es necesariamente predictiva de la bioactividad en las poblaciones celulares, tales como las células mononucleares periféricas y los osteoblastos, que son relevantes para evaluar la eficacia y los efectos colaterales, respectivamente.²⁰

Los linfocitos T tienen papel preponderante en las enfermedades inflamatorias de la piel, que pueden ser asociadas al T *helper* tipo 1 (Th1), T *helper* tipo 2 (Th2) o mezcla Th1/Th2. Sus citocinas actúan en las células endoteliales, en los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, monocitos y linfocitos, y son inhibidas por los corticosteroides.^{21, 22}

Los receptores específicos para los glucocorticoides se ubican en la dermis y en la epidermis. Aquéllos que tienen mayor afinidad de enlace con la epidermis que con la dermis causan menos efectos deletéreos sobre el colágeno de la dermis, y por lo tanto, menos atrofia. Muchos corticoides no logran disminuir el número de células de Langerhans, y

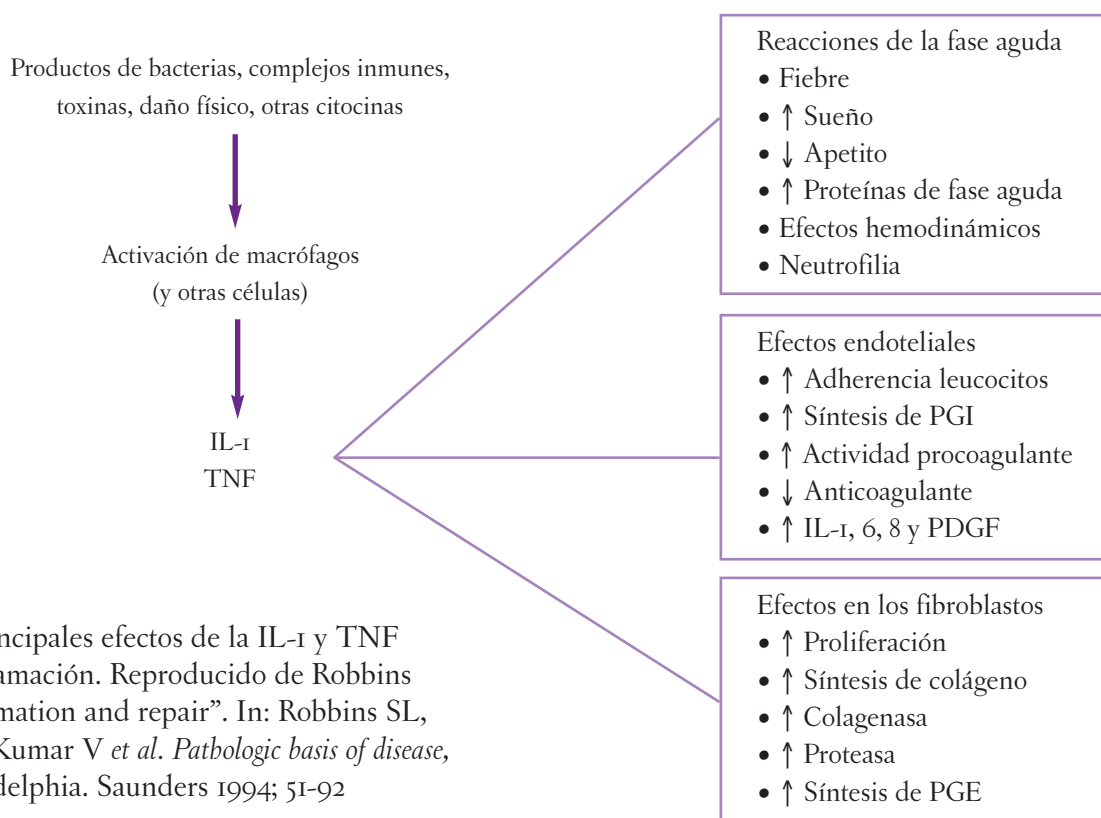


Figura 1. Principales efectos de la IL-1 y TNF sobre la inflamación. Reproducido de Robbins SL. "Inflammation and repair". In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V *et al.* *Pathologic basis of disease*, 5th ed. Philadelphia. Saunders 1994; 51-92

aquéllos que tienen baja absorción percutánea y más rápida transformación en el hígado son responsables de los efectos despreciables en el eje hipotálamo hipofisario.¹⁸

Conclusiones

Múltiples alteraciones, tanto simultáneas como secuenciales, ocurren en la respuesta inflamación/repación. Las citocinas son sintetizadas *de novo* en las células dérmicas y epidérmicas como macrófagos y mastocitos.^{1,3} No todo el daño es de carácter permanente; algunos se resuelven totalmente. Otros evolucionan insidiosamente por largos años. Para muchos de ellos existen mecanismos fisiopatogénicos bien establecidos, y para otros la comprensión de la patogenia es aún imperfecta. Para todos, sin embargo, los corticosteroides ya sean tópicos o sistémicos representan la mejor sustancia antiinflamatoria conocida.

No obstante, la diversidad de efectos colaterales indeseables impide su uso prolongado o, cuando es extremadamente necesario, lleva al paciente a ostentar las señales clínicas de la corticoterapia conocidas desde hace muchos años, como telangiectasias, eritema, estrías, facies cushingoide, erupción acneiforme y furunculosis.

La gran cantidad de pacientes con dermatosis inflamatorias crónicas que afectan sus relaciones interpersonales y con el ambiente justifica el empeño de médicos, farmacéuticos y bioquímicos en la búsqueda y síntesis de compuestos cada vez más eficaces y seguros. 

REFERENCIAS

- Robbins SL. "Inflammation and repair". In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V *et al.* *Pathologic basis of disease*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1994; 51-92
- Laurence EB, Christophers E. *Selective action of hydrocortisone on post mitotic epidermal cells in vivo*. J Invest Dermatol 1976; 66: 222-229
- Weissman G. "Inflammation: historical perspectives". In: Gallin JL, Snyderman R, Haynes BF, eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1992; 5-13
- Dupone T, Huygen K, Schandens L, Vanderscuya M, Palfliet K, Wybren J. *Influence of in vivo immunosuppressive drugs on production of lymphokines*. Transplantation 1985; 39: 148-152
- Heifets L. *Centennial of Metchnikoff's discovery*. J Reticuloendothel Soc 1982; 31: 381
- Cotran RS. "Endothelial cells". In: Kelley WN, Ruddy S, Slede CB Harris ED, eds. *Textbook of rheumatology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 327-336
- Bevilacqua MP. *Endothelial-leukocyte adhesion molecules*. Annual Review of Immunology 1993; 11: 767-804
- Springer TA. *Traffic signals for lymphocyte circulation and leukocyte migration: The multistep paradigm*. Cell 1994; 76: 301
- Tracey KJ, Cerami A. *Tumor necrosis factor, cytokines and disease*. Annu Rev Cell Biol. 1993; 9: 317-343
- Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. *Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease*. Mediators Inflamm 2002; 11 (2): 87-93
- Pober JS, Cotran RS. *Overview: The role of endothelial cells in inflammation*. Transplantation 1990; 50: 537
- Kelvin DJ, Michiel DF, Johnston JA, Lloyd AR, Sprenger H, Oppenheim JJ, Wang JM. *Chemokines and serpentine: the molecular biology of chemokine receptors*. J Leukoc Biol 1993; 54 (6): 604-612
- Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia médica*, Editora FAURGS: Porto Alegre. 1989; 159-165
- Haynes RC Jr. "Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones". In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990: 1431-1462
- Rang HP, Dale MM. "Sistema endócrino". In: Rang HP, Dale MM, eds; *Farmacologia*. 2da ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993; 311-319
- Stoughton RB, Cornell RC. "Corticosteroids". In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ *et al.* *Dermatology in general medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993; 2846-2850
- Korolkovas A. *Essentials of medicinal chemistry*. 2nd ed. New York: Wiley, 1988
- Koopman G, Dalgleish AG, Bhogal BS, Haaksma AG, Heeney JL. *Changes in dendritic cell subsets in the lymph nodes of rhesus macaques after application of glucocorticoids*. Hum Immunol 2001; 62 (3): 208-214
- Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra K, Picado C. *Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells*. Respir Med 2000; 94 (5): 428-431
- Seeto C, Namkung-Mathai H, Jayrams S, Foe K, Brown KF, Hughes JM *et al.* *Differential potency of beclomethasone esters in-vitro on human T-lymphocyte cytokine production and osteoblast activity*. J Pharm Pharmacol 2000; 52 (4): 417-423
- Conti P, Barbacane RC, Reale M. *Chemokines in inflammatory states*. Allergy Asthma Proc 1999; 20 (4): 205-208
- Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM *et al.* *A macrolactan inhibitor of T helper type 1 & T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases*. J Invest Dermatol 1999; 112 (5): 729-738