



Mecanismos da inflamação na fibrose pulmonar idiopática

Maria de Fatima do Amparo Teixeira (1)
Sonia Catarina de Abreu Figueiredo (2)

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática é doença de etiologia desconhecida, desencadeada por agressão às células endoteliais e epiteliais. Há liberação de mediadores biológicos, com lesão de membrana basal alveolar e vascular, e conseqüente aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de células no interstício pulmonar. Os autores descrevem os mecanismos envolvidos neste processo, desde a alveolite neutrofílica inicial até a formação progressiva da fibrose do parênquima pulmonar.

ABSTRACT

Idiopathic lung fibrosis is a disease of unknown etiology. It begins with aggression of the endothelial and epithelial cells, liberation of biological mediators and lesion of alveolar and vascular membrane basal. The result is increase of vascular permeability and consequent accumulation of inflammatory cells in the interstitium. The authors describe the mechanisms involved in this process, from the initial neutrophilic alveolitis to the progressive fibrosis of the lung.

Palavras-chaves: Fibrose pulmonar idiopática, inflamação.

Key-words: Idiopathic pulmonary fibrosis, inflammation.

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) ou alveolite fibrosante criptogênica é uma doença definida histopatologicamente como pneumonia intersticial descamativa e/ou pneumonia intersticial comum ou usual. A correlação entre uma doença viral e a FPI não está claramente definida e a sua causa permanece até hoje desconhecida (1). A susceptibilidade genética e os fatores ambientais podem ter um papel importante na sua patogenia (2). A figura 1 mostra a representação esquemática da

patogenia da FPI (3).

Nos estágios iniciais da doença existe uma agressão (injúria) das células endoteliais e das células epiteliais, resultando em morte celular e liberação de mediadores biológicos. Concomitantemente há lesão das membranas basais alveolar e vascular, determinando um aumento da permeabilidade vascular e a migração de proteínas, plaquetas, células inflamatórias e metabólitos ativos que vão se localizar no alvéolo e no interstí-

Trabalho realizado no Instituto de Doenças do Tórax da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IDT-UFRJ) - Rio de Janeiro
1.Médica do Serviço de Clínica do IDT-UFRJ, Mestre em Fisiologia e Pneumologia pela UFRJ.

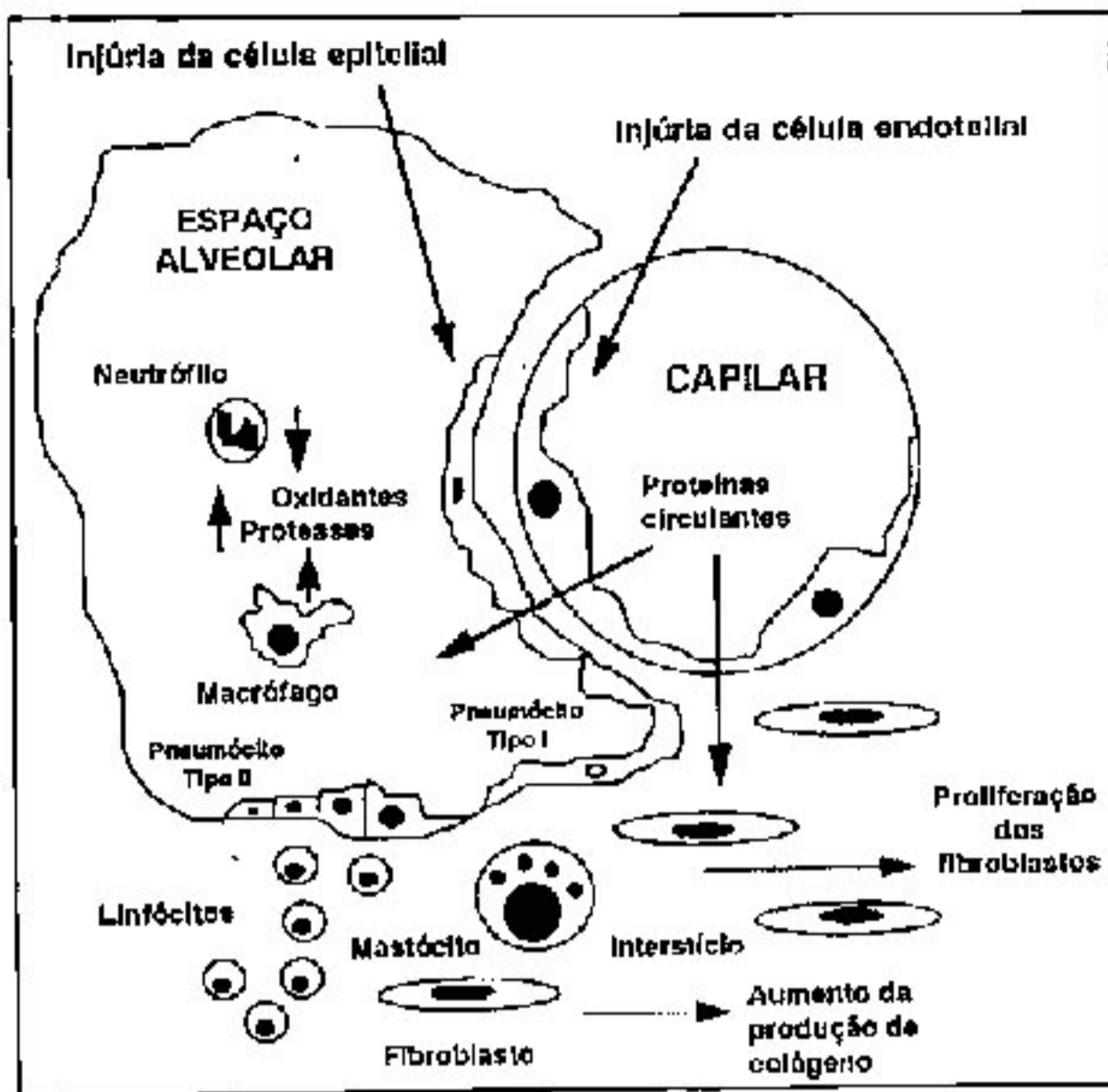
2.Professora-Assistente de Pneumologia do IDT-UFRJ, Mestre em Fisiologia e Pneumologia pela UFRJ.

Correspondência: Dra. Maria de Fatima Teixeira. Rua Gomes Carneiro, 126/704 - Ipanema - CEP 22071-110 - Rio de Janeiro - RJ.

Siglas utilizadas: FPI: fibrose pulmonar idiopática; PDGF: *platelet derived growth factor*; TGF β : *transforming growth factor* β ; EGF: *epidermal growth factor*; IGF L: *insulin-like growth factor*; LBA: lavado broncoalveolar; TNF- α : *tumour necrosis factor* α ; b-FGF - *basic-fibroblast growth factor*.

Artigo recebido para publicação no dia 15/12/1998 e aceito no dia 24/01/1999, após revisão.

Figura 1
Representação esquemática da
patogenia da fibrose pulmonar idiopática.



cio pulmonar (4,5).

A agregação plaquetária ocorre para o reparo vascular e leva à liberação local de citocinas potentes, tais como o *platelet derived growth factor* (PDGF), o *transforming growth factor* β (TGF- β) e o *epidermal growth factor* (EGF), os quais contribuem para a reação inflamatória e a fibrose (5).

A regeneração do endotélio se faz a partir de áreas intactas, mas o ciclo crônico de agressão e reparo determina disfunção vascular progressiva. Os pneumócitos do tipo I são células vulneráveis e são lesadas pela presença de oxidantes; o reparo do epitélio resulta na proliferação e na

hiperplasia do pneumócito tipo II, que é uma característica histológica da doença (5). A alveolite que se segue após a agressão do tecido pulmonar é do tipo neutrofílica (figura 2); em horas e dias, acumulam-se os neutrófilos polimorfonucleares e, em dias e semanas, os monócitos circulantes se transformam, no tecido pulmonar, em macrófagos alveolares e intersticiais (figura 3) (5). A alveolite neutrofílica vista na FPI se diferencia da linfocítica, que é encontrada na sarcoidose e na pneumonia por hipersensibilidade (6).

As células inflamatórias têm uma função de defesa como a fagocitose e a opsonização dos corpos estranhos e dos debris celulares, no entanto, acumulam-se sobre as células que formam o tecido e liberam citocinas, fatores de crescimento e radicais oxidantes que potencializam a ruptura da arquitetura pulmonar (5,7). Os neutrófilos e os macrófagos liberam oxidantes altamente reativos (H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}) que causam injúria às células epiteliais; proteases e collagenases liberadas pelos neutrófilos degradam a matriz do tecido conectivo (4,5,8). Dentre as citocinas liberadas pelos macrófagos, destacam-se: interleucina 8 (IL-8), que é um fator quimiotático para neutrófilos; interleucina 1 (IL-1) e o *tumour necrosis factor* α (TNF- α) que contribuem para a agressão tissular; PDGF e *insulin-like growth factor* (IGF-I), os quais estimulam o processo fibrótico (4,5,8). Na FPI os macrófagos alveolares recuperados por lavado broncoalveolar (LBA) produzem espontaneamente quatro vezes mais PDGF que os macrófagos alveolares normais (5).

O papel dos mastócitos na FPI é pouco compreendido, mas sabe-se que eles liberam TNF- α , o qual promove a ativação de polimorfonucleares e

Figura 2
Pneumonia intersticial comum. Fibrose septal frouxa (*).
Alveolite neutrofílica (→) com células mononucleares
descamadas (HE, 250X).



Figura 3
Pneumonia intersticial comum. Fibrose colágena
intersticial (*); macrófagos intraalveolares (→);
congestão vascular (HE, 40X).



a sua adesão às células endoteliais (5).

Os linfócitos se acumulam no tecido pulmonar logo após os monócitos e liberam interferon γ que é uma citocina que ativa os macrófagos e suprime a replicação dos fibroblastos (4,5). A linfocitose no líquido do LBA, segundo alguns autores, implica num prognóstico melhor dos pacientes (9). Os eosinófilos desempenham, em proporção menor, um papel similar ao dos neutrófilos, também liberando oxidantes e colagenases (4,5). A eosinofilia no LBA pode sugerir pior prognóstico (9).

Os macrófagos alveolares e intersticiais, as células epiteliais e endoteliais regeneradas e as plaquetas liberam citocinas que desencadeiam a fibrose (4,5). Estas citocinas comandam o recrutamento e a migração das células mesenquimais para o parênquima pulmonar, provocam a sua replicação local exagerada e o aumento da sua produção de matriz extracelular.

O fibroblasto no tecido normal é uma célula de "repouso" e sua divisão se faz pela ação combinada de mediadores denominados fatores de crescimento. Assim, sob a ação de fatores de crescimento de "competência", tais como PDGF e *basic-fibroblast growth factor* (b-FGF), a célula deixa seu estado quiescente e entra no ciclo mitótico e sob a ação dos fatores de crescimento de "progressão" (ex. IGF-L), o fibroblasto completa o ciclo e se divide. A mitose não ocorre na ausência de um destes grupos de fatores de crescimento (5).

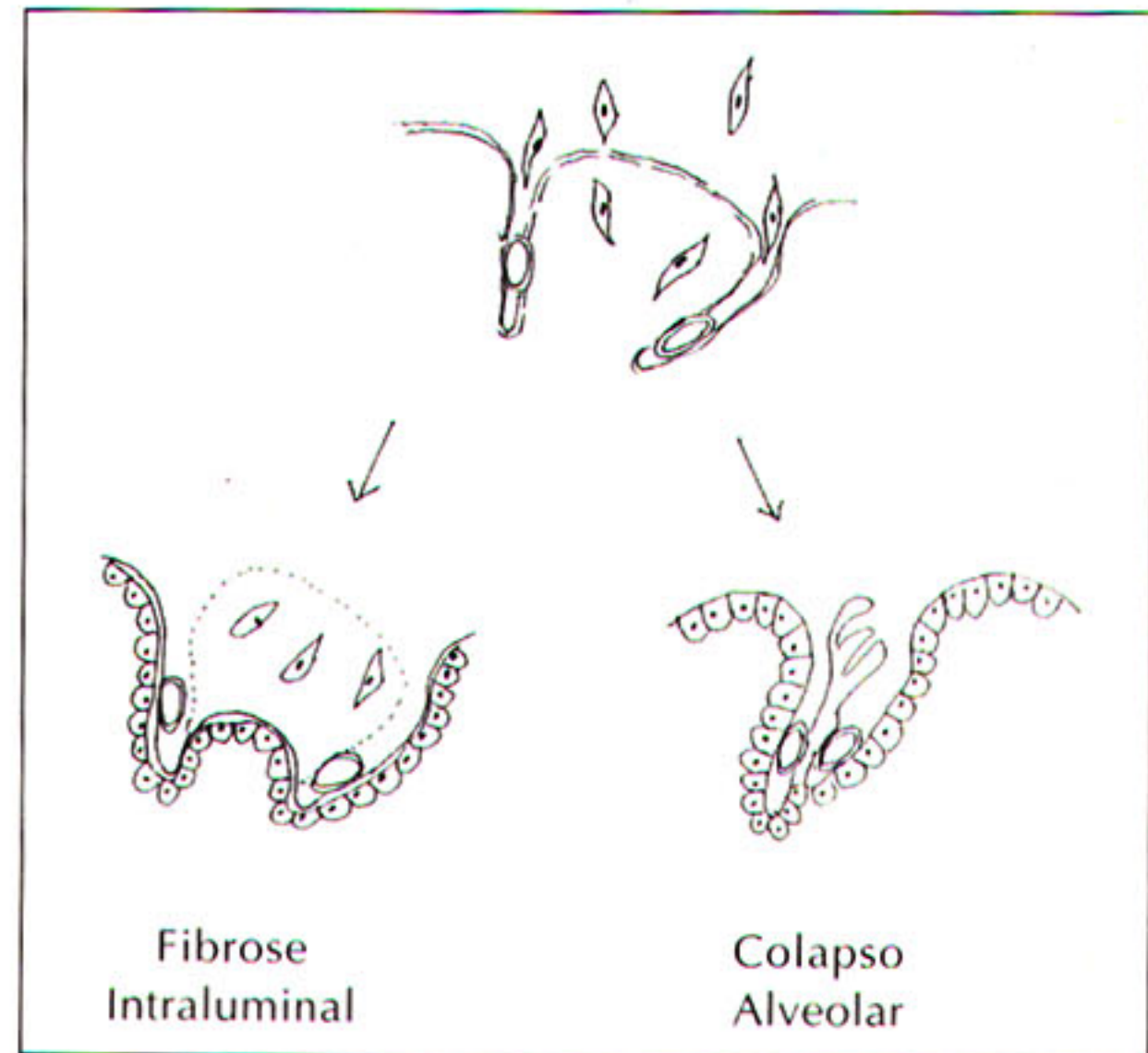
Os fibroblastos quando sofrem a ação do *transforming growth factor* β (TGF β) aumentam a produção da matriz extracelular, levando ao depósito progressivo de colágeno, elastina, fibronectina e *proteoglicans* (5), o que determina a fibrose.

Na FPI o acometimento pulmonar é focal e heterogêneo, coexistindo áreas de alveolite e áreas de fibrose junto ao parênquima normal; o predomínio das lesões nas regiões inferiores e posteriores dos pulmões é achado freqüente, especialmente nas fases iniciais da doença (3).

A figura 4 mostra alguns dos aspectos morfológicos da FPI (10). A destruição das células epiteliais e a rotura da membrana basal provoca a migração dos fibroblastos para a luz alveolar, onde produzem a matriz extracelular determinando a fibrose intraluminal ou intraalveolar. A expansão intersticial e o espessamento dos septos alveolares, decorrentes da produção aumentada dos elementos matriciais pelos fibroblastos, provocam o colapso dos alvéolos contribuindo para a diminuição das unidades alveolares. Assim, na fase

Figura 4

Aspectos morfológicos da fibrose pulmonar idiopática.



avançada desta doença, o exame histopatológico pode evidenciar somente fibrose pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Egan JJ, Woodcock AA, Stewart JP. Viruses and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997;10:1433-1437.
2. Lympny PA, du Bois RM. Interstitial lung disease: basic mechanisms and genetic predisposition. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52(1): 33-36.
3. Teixeira MFA. Fibrose pulmonar idiopática. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1994.
4. Sheppard MN, Harrison NK. Lung injury, inflammatory mediators, and fibroblast activation in fibrosing alveolitis. *Thorax* 1992;47:1064-1074.
5. Vaillant O, Menard O, Vignaud J-M, Martinet M, Martinet Y. The role of cytokines in human lung fibrosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51(2): 145-152.
6. Mepherson D, Buchalter SE. The role of bronchoalveolar lavage in patients considered for open lung biopsy. *Clin Chest Med* 1992;13(1): 23-31.
7. Saleh D, Barnes PJ, Giad A. Increased production of the potent oxidant peroxynitrite in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1763-1769.
8. Cherniack RM, Crystal RG, Kalica AR. Current concepts in idiopathic pulmonary fibrosis: a road map for the future. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:680-683.
9. Haslan PL, Turton CWG, Lukoszek A, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cell counts in cryptogenic fibrosing alveolitis and their relation to therapy. *Thorax* 1980;35:328-339.
10. Oliveira Neto AA. Fibrose pulmonar idiopática - estudo morfológico. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1988.