

# Genes + Fumo = DPOC

## Genes + Smoking = COPD

Hisbello S. Campos

### RESUMO

Pulmão RJ 2005; 14(1): 50-8

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma das principais causas de morte e de invalidez. Nela, há um processo inflamatório crônico que leva ao estreitamento fixo das pequenas vias aéreas e à destruição das paredes alveolares. Esse processo inflamatório particular envolve aumento no número de macrófagos alveolares, neutrófilos e linfócitos citotóxicos ativados e liberação de inúmeros mediadores inflamatórios, sendo amplificado por altos níveis de estresse oxidativo. Ao mesmo tempo, ocorre aumento da elastólise com a participação de diversas enzimas elastolíticas. A maior parte da inflamação e proteólise observadas na DPOC são uma amplificação da resposta inflamatória normal à fumaça do tabaco ou da madeira. Diferentes fatores, incluindo a predisposição genética e as infecções latentes estão envolvidas nos mecanismos moleculares e celulares anormais presentes na DPOC.

**Descritores:** doença pulmonar obstrutiva crônica, genética, tabagismo.

### ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death and disability. In this disease, there is a chronic inflammation that leads to fixed narrowing of small airways and alveolar wall destruction. This particular inflammatory process involves increased numbers of alveolar macrophages, neutrophils and cytotoxic T-lymphocytes, and the release of multiple inflammatory mediators, and it is amplified by high level of oxidative stress. There is also increased elastolysis and evidence for involvement of several elastolytic enzymes. All this inflammation and proteolysis seen in COPD is an amplification of the normal inflammatory response to cigarette or wood smoke. Different factors, including genetic predisposition and latent infections are involved in the abnormal molecular and cellular mechanisms seen in COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, genetics, smoking.

### Introdução

Cada vez mais, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) vem sendo vista como um grande e crescente problema de Saúde Pública na maior parte do mundo, acometendo quase que igualmente homens e mulheres. A sigla DPOC inclui a bronquiolite obstrutiva crônica (BOC), com fibrose e obstrução das pequenas vias aéreas; o enfisema pulmonar, com alargamento dos espaços aéreos, destruição e perda da elasticidade do parênquima pulmonar, e

fechamento das pequenas vias, e a bronquite crônica, com hipersecreção de muco e não necessariamente limitação ao fluxo aéreo. A maior parte dos doentes tem as três condições patológicas, todas induzidas principalmente pelo fumo, mas podem diferir na proporção de cada uma delas<sup>1</sup>. Doença grave, progressiva e incapacitante, compromete a qualidade de vida, limita seu portador e seus familiares, promove gastos elevados e mata. Uma vez instalada, evolui

Médico do Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

Local de realização: Centro de Referência Prof. Helio Fraga, MS.

**Endereço para correspondência:** Hisbello S. Campos. Rua do Catete, 311 / 708 Catete 22220-001 Rio de Janeiro - RJ. E-mail: hisbello@globocom  
*Artigo recebido para publicação no dia 21/12/2004 e aceito no dia 11/02/2005, após revisão.*

inexoravelmente com declínio acentuado da função pulmonar. As raras alternativas terapêuticas disponíveis têm pouco a oferecer e são de custo elevado, o que faz de sua prevenção primária o objetivo maior. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DPOC é a sexta causa de morte e tornar-se-á a terceira em 2020<sup>2</sup>. Os dois fatores que mais vêm colaborando para sua maior incidência são o envelhecimento da população e as altas taxas de sucesso da publicidade do cigarro.

De evolução insidiosa, tem o tabagismo como principal fator de risco, seguido por exposições ambientais a gases nocivos. Entretanto, apenas a minoria dos fumantes desenvolve DPOC clinicamente aparente, o que sugere que há diferenças na susceptibilidade individual aos efeitos do fumo e que fatores adicionais contribuem para o desenvolvimento da obstrução crônica ao fluxo aéreo. Nesse ponto, a predisposição genética parece ser o fator importante. Há evidências de uma relação dose-resposta entre a gravidade da doença pulmonar e a intensidade do fumo, mas apenas 15% da variabilidade da função pulmonar está relacionada ao fumo<sup>3</sup>. O fator genético mais importante para o desenvolvimento de enfisema é o alelo Z da  $\alpha$ 1-antitripsina, que resulta em níveis plasmáticos dessa proteína em torno de 10 a 15% do produzido a partir do alelo normal M<sup>4</sup>. Entretanto, deficiência grave da  $\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) responde apenas por 1 a 2% dos casos de DPOC, além de haver grande variabilidade na função pulmonar entre fumantes e ex-fumantes com o mesmo genótipo Z<sup>5</sup>. Assim, devem coexistir outros fatores genéticos que predispõem para a DPOC. Diversos estudos demonstraram que a prevalência de DPOC é significativamente maior entre parentes dos casos índices do que entre controles<sup>6-8</sup>. Possivelmente, na maior parte das vezes, um genótipo favorável necessita da exposição ao fator ambiental (fumaça do tabaco, entre outras) para expressar o fenótipo da DPOC. Muitos genes candidatos vêm sendo estudados, mas os dados têm sido conflitantes. Nesse artigo, são revistos os fatores genéticos e o papel do fumo na gênese da DPOC.

### Gen

A sigla DPOC engloba diferentes fenótipos, o que faz crer numa complexa interação entre genótipo e meio-ambiente. A fisiopatologia da DPOC envolve células inflamatórias, mediadores e estresse oxidativo, bem como alterações cardiovasculares. Na maior parte dos doentes, as alterações celulares e/ou funcionais são resultantes da interação entre fumo ou inalação de

gases nocivos e genes. Os estudos sobre a genética da DPOC procuram descobrir uma associação entre os genes candidatos e mecanismos patogênicos. As principais limitações dessa abordagem devem-se ao fato de que: 1) apenas genes conhecidos são avaliados; 2) é difícil parear doentes e controles; 3) as amostras são reduzidas e incluem doentes de diferentes etnias, o que prejudica a reprodutibilidade dos resultados. Outro obstáculo se deve ao fato de que os genes são considerados suspeitos com base em sua posição no cromossomo. Como a DPOC inicia-se tardiamente, os membros da família necessários para análise genética podem estar mortos.

De qualquer modo, da mesma maneira que a asma, aparentemente a DPOC é uma doença multigênica<sup>7</sup>. Também parece haver interação entre o fumo e a ativação de determinados genes<sup>8</sup>. Os cromossomos que vêm sendo implicados na DPOC estão nos cromossomos 2, 4, 6, 12, 16, 18, 20, 21 e 22<sup>9,10</sup>. A diversidade entre os resultados publicados revela o valor dos obstáculos ligados a essa metodologia de estudo genético. Num estudo, a análise dos determinantes genéticos do VEF<sub>1</sub>, da CVF e da razão VEF<sub>1</sub>/CVF indica que os locais mais fortemente ligados ao VEF<sub>1</sub> e a CVF estejam próximos nos cromossomos 4, 6 e 21. O VEF<sub>1</sub> estaria mais influenciado pelo cromossomo 6, enquanto o 21 teria maior influência sobre a CVF<sup>9</sup>. Noutro estudo, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF estaria relacionada ao cromossomo 4 enquanto o VEF<sub>1</sub> e a CVF ao cromossomo 18<sup>10</sup>. Em outro, a relação VEF<sub>1</sub>/CVF estaria relacionada aos cromossomos 1, 2q e 17, enquanto o VEF<sub>1</sub> estaria associado aos cromossomos 1 e 12<sup>11</sup>.

A deficiência grave de  $\alpha$ 1-AT é o único fator genético de risco comprovado para DPOC<sup>12</sup>. Embora esteja estabelecido que a deficiência homocigótica de  $\alpha$ 1-AT (fenótipo PiZZ) está associada a maior risco da doença, há dúvidas sobre o valor da forma heterocigótica (PiMZ)<sup>13,14</sup>. Como apenas uma fração dos fumantes desenvolve DPOC<sup>15</sup>, é provável que eles tenham um genótipo diferente daqueles fumantes cuja evolução da função pulmonar é semelhante à dos não-fumantes. Aparentemente, a prevalência de alelos PiZ do gen da  $\alpha$ 1-AT é diferente entre os fumantes que desenvolvem a doença e os que não têm DPOC<sup>16</sup>. Há indícios de que o genótipo PiMZ predisponha para a DPOC<sup>17</sup>. Revelando a complexidade do envolvimento genético na determinação da DPOC, há dados sugerindo outros polimorfismos genéticos predisponentes. Dessa forma, polimorfismos envolvendo metaloproteínas<sup>18</sup> (família de pelo menos 20 enzimas proteolíticas que desempenham papel essencial no

remodelamento do tecido pulmonar), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>19</sup>, fatores protetores contra o estresse oxidativo<sup>20</sup>, tipo sanguíneo<sup>21</sup> e outros<sup>22,23</sup> aparentemente estão associados ao desenvolvimento e à gravidade da DPOC entre os fumantes.

Possivelmente, a variedade genética está relacionada aos diferentes fenótipos da DPOC, localizados entre a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. As alterações anatomopatológicas características do enfisema – destruição dos septos alveolares, com ou sem fibrose; apoptose de células epiteliais e endoteliais, proteólise exagerada e estresse oxidativo – permitem supor que diferentes genes, além dos ligados à deficiência de  $\alpha$ 1-AT, estejam implicados no seu desenvolvimento. É possível, também, que alguns portadores de DPOC com predominância do enfisema tenham deficiência intermediária de  $\alpha$ 1-AT<sup>24</sup>. Estudos sobre o tema indicam que a heterozigotidade da variante Z seja a principal causa da deficiência intermediária de  $\alpha$ 1-AT, respondendo por 8% dos doentes. A homozigotidade PiZZ foi responsável por 1,9% dos doentes. No entanto, em mais que 90% dos portadores de DPOC, o genótipo é normal (PiMM) e os níveis de  $\alpha$ 1-AT são normais<sup>25</sup>. A gravidade do enfisema também pode ser resultado dos diferentes genótipos envolvidos na deficiência intermediária de  $\alpha$ 1-AT<sup>26,27</sup>. As outras alterações histopatológicas características do enfisema também podem representar alterações genótípicas. Por exemplo, polimorfismos no gen promotor do TNF- $\alpha$  podem estar relacionados à apoptose da célula septal alveolar<sup>28</sup>, enquanto que no gen das metaloproteínas 1, 12<sup>29</sup> e 9<sup>30</sup> podem estar relacionados à injúria pulmonar relacionada ao fumo. Finalmente, polimorfismos em outros genes, como o HMOX-1 (gen antioxidante)<sup>31</sup>, TIMP-2 (inibidores teciduais das metaloproteínas - MMP)<sup>32</sup> também podem estar relacionados ao fenótipo enfisematoso. Os genes suspeitos pelo fenótipo da bronquite crônica, por sua vez, podem estar nos cromossomos 12p e 22<sup>33</sup>.

A variabilidade na resposta broncodilatadora observada nos portadores de DPOC não está relacionada à intensidade do fumo, à atopia, à retirada da corticoterapia ou à progressão da doença<sup>34</sup>. Logo, o genótipo dos respondedores pode ser diferente daquele dos não-respondedores. Dessa forma, vêm sendo procurados os genes responsáveis pela resposta broncodilatadora<sup>35</sup>. Os locais suspeitos incluem os cromossomos 2q, 3q, 4p, 4q e 8p, mas ainda não está claro se polimorfismos nos genes do receptor  $\beta_2$  influenciam a resposta.

No quadro 1, são sintetizadas as conclusões preliminares dos estudos sobre genética da DPOC.

Deve-se ressaltar que a pluralidade de apresentações da doença, dificultando a definição de fenótipos, aliada às diferenças étnicas entre os estudos, certamente está envolvida nos diversos resultados inconsistentes.

#### Quadro 1 – Genótipo da DPOC - Conclusões preliminares<sup>36</sup>.

Na população geral, a heterozigotidade PiMZ pode responder por uma pequena parte dos doentes com DPOC, de modo equivalente à proporção de pessoas com DPOC que têm o genótipo raro e grave PiZZ.

Velocidade aumentada de declínio da função pulmonar é observada em portadores de DPOC PiMZ com história familiar de DPOC, sugerindo a participação de outros genes.

Foi relatada relação entre VEF<sub>1</sub>, e/ou a razão VEF<sub>1</sub>/CVF com diferentes locais do genoma (cromossomos 1, 2q, 4, 6, 8, 12p, 17, 28, 19 e 21).

Doentes com declínio rápido têm polimorfismos nos genes da MMP1 e MMP12.

Os alelos TNF- $\alpha$ -308-1 e TNF- $\alpha$ -308-2 estão significativamente associados com a presença de DPOC relacionado ao fumo.

Polimorfismos no gen promotor da IL-13 podem aumentar o risco de DPOC.

Polimorfismos nos genes antioxidantes GSTM1, GSTT1, GSTP1, HMOX-1 e mEPHX estão associados ao declínio rápido da função pulmonar na DPOC.

Polimorfismos no TIMP-2 estão associados com o desenvolvimento da DPOC.

A proporção de indivíduos com baixa atividade nata da mEPHX (homozigóticos) parece maior na população com DPOC, particularmente com enfisema.

No fenótipo da bronquite crônica, não está claro se mutações no CFTR estão associadas à DPOC. Os genes relacionados têm sido relatados no cromossomo 22.

Polimorfismo do Gly16 pode aumentar a susceptibilidade para DPOC, e o polimorfismo do Glu-27  $\beta_2$ -adrenoreceptor pode estar associado com a gravidade da DPOC em população chinesa.

A heterozigotidade na posição 27 pode ser protetora contra a velocidade aumentada de declínio da função pulmonar. Polimorfismos na posição 16 não contribuem para a velocidade de declínio da função pulmonar em fumantes de raça branca.

#### Fumo

Estudo multinacional procurando estimar a mortalidade atribuível ao fumo entre as pessoas com 30 anos ou mais, durante o ano de 2000, calculou que 4,83 milhões de mortes prematuras (3,84 milhões no sexo masculino e 1 milhão entre as mulheres) poderiam ter sido atribuídas ao tabagismo. Mais da metade (56%) delas ocorreu antes dos 70 anos de idade. Do total, 2,41 milhões ocorreram em países em desenvolvimento e 2,43 milhões em países industrializados. As doenças cardiovasculares (1,02 milhões - 42%) foram as principais causas de morte

nos países industrializados, seguidas pelo câncer de pulmão (520 mil - 21%) e pela DPOC (310 mil - 13%). Entre os países em desenvolvimento, as doenças cardiovasculares (670 mil mortes) e a DPOC (650 mil) lideraram o ranking, com 27%, seguidas pelo câncer de pulmão (330 mil - 14%)<sup>37</sup>.

Indiscutivelmente, o fumo é um fator causal de doença respiratória, entre outras<sup>38</sup>. Um estudo de coorte demonstrou que o tabagismo iniciado na infância é fator de risco de doenças obstrutivas na vida adulta e que, entre as mulheres, é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças pulmonares obstrutivas<sup>39</sup>. Como já discutido anteriormente, parece ser necessária a predisposição genética para que o fumante desenvolva DPOC, o que ocorre em 15 a 20% dos fumantes. Num estudo visando determinar quais características do tabagismo estariam associadas ao risco de desenvolvimento da DPOC<sup>40</sup>, constatou-se que o consumo de cigarros acima de 30 maços/ano e o score do "Teste de Fagerstrom para dependência da nicotina" estavam associados. Para cada ponto de aumento no resultado do teste, a probabilidade do fumante desenvolver DPOC aumentava em 11%. O tempo necessário de exposição ao fumo para o desenvolvimento da DPOC é variável e influenciado por diversos fatores, como a intensidade tabágica e a susceptibilidade individual. No estudo sobre a prevalência de DPOC entre adultos jovens (20-44 anos) de 16 países europeus feito recentemente<sup>41</sup>, foi estimado que 3,6% tinham DPOC<sup>42</sup> (2,6% tinham bronquite crônica)<sup>43</sup> e demonstrada a associação entre o fumo e a doença.

A inalação da fumaça do tabaco induz inflamação neutrofílica em todo o trato respiratório<sup>44</sup>. Embora a análise do lavado broncoalveolar (LBA) de fumantes revele quantidade aumentada de neutrófilos mesmo na ausência da DPOC<sup>45</sup>, a inflamação neutrofílica está inversamente correlacionada com a função pulmonar<sup>46</sup>. O paralelismo entre neutrofilia e fumo é marcante; 1) entre fumantes com neutrofilia persistente, fumar um único cigarro resulta em elevação aguda (em uma hora) da quantidade de neutrófilos<sup>47</sup>; 2) quando grandes fumantes reduzem o número regular de cigarros fumados, o número de neutrófilos no LBA diminui<sup>48</sup>; 3) há liberação de neutrófilos anormais pela medula óssea<sup>49</sup> e a concentração de neutrófilos aumenta também no sangue periférico<sup>50</sup>, evidenciando o efeito sistêmico do tabagismo. Nos portadores de DPOC, a neutrofilia perdura mesmo após o abandono do vício tabágico. O estresse oxidativo, fator importante na patogenia da DPOC, resulta dos oxidantes presentes na fumaça do tabaco e dos radicais reativos de oxigênio

produzidos pela quantidade excessiva de células inflamatórias no pulmão<sup>51,52</sup>. O estresse oxidativo potencializa a ação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B, levando à expressão de genes inflamatórios com conseqüente produção de citocinas que atraem neutrófilos para o pulmão. Mais ainda, a fumaça do tabaco reduz a quantidade de histona deacetilase<sup>53</sup>, a qual, em condições normais, regula negativamente a transcrição de genes inflamatórios, potencializando os efeitos inflamatórios do fumo.

Outra célula envolvida na patogênese da DPOC cuja concentração está aumentada no LBA de fumantes com DPOC é o macrófago alveolar. O fumo, estimulando a liberação de metaloproteinases de matrix (MMPs), enzimas que destroem o parênquima pulmonar<sup>54</sup>, contribui para essa ação lesiva dos macrófagos<sup>55,56</sup>. Recentemente, as células T, especialmente os T<sub>H</sub>1, vêm sendo vistas como partícipes importantes na patogênese da DPOC<sup>57</sup>, restando por definir o papel do fumo sobre elas.

### DPOC

A limitação ao fluxo aéreo que define a DPOC é o resultado da constante de tempo prolongada para esvaziar os pulmões, causada pelo aumento da resistência das pequenas vias aéreas e pelo aumento da complacência pulmonar como conseqüência da destruição enfisematosa. Essas lesões estão associadas com a resposta imune inflamatória crônica à inalação prolongada de gases e de partículas tóxicas. Outras alterações contribuem para a obstrução das pequenas vias, tais como a ruptura da barreira epitelial; mau funcionamento do sistema de limpeza mucociliar, que resulta na acumulação de muco na luz brônquica; infiltração por células inflamatórias e deposição de tecido conjuntivo na parede da via aérea; destruição dos bronquíolos respiratórios e das paredes alveolares. A destruição pulmonar observada no enfisema está associada à infiltração dos mesmos tipos de células inflamatórias encontradas nas vias aéreas. Enquanto o padrão centrilobular da lesão enfisematosa está mais fortemente relacionado ao fumo, o padrão panacinar está associado à deficiência de alfa 1 antitripsina<sup>58</sup>. O processo de remodelamento e reparo das paredes das vias aéreas faz com que elas fiquem espessadas, reduz o calibre da luz brônquica e restringe o aumento normal do calibre produzido pela insuflação pulmonar. Todas as anormalidades teciduais e funcionais são progressivas e estão relacionadas à intensidade do fumo. Enquanto a queda normal da função pulmonar com o tempo situa-se em torno de 20 ml por ano no valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), nos

portadores de DPOC ela é próxima a 50 ml por ano<sup>59</sup>. A redução progressiva do VEF<sub>1</sub> e a piora da doença com o tempo levam à dispnéia crescente com o esforço físico que, gradativamente, evolui para falência ventilatória. Os três principais fatores implicados nessa perda acelerada da função pulmonar são:

- 1) perda da elasticidade e destruição das ligações alveolares como resultado do enfisema, o que resulta no fechamento das pequenas vias aéreas durante a expiração;
- 2) estreitamento das vias aéreas como resultado da inflamação;
- 3) obstrução da luz brônquica por secreções mucosas.

Todos os três fatores interagem entre si e podem ser resultantes da inalação da fumaça do tabaco ou de agentes nocivos, mas a contribuição de cada um deles pode variar de pessoa para pessoa e depender do estágio de progressão da doença. O estreitamento das pequenas vias aéreas resulta do aumento da espessura das suas paredes com formação aumentada de folículos linfóides e deposição de colágeno em sua face externa, o que restringe sua abertura<sup>60</sup>. A luz da pequena via aérea é reduzida pelo espessamento da mucosa que contém um exudato inflamatório, que aumenta com a progressão da doença. Uma característica marcante da DPOC grave é a presença de folículos linfóides compostos por linfócitos B cercados por linfócitos T, sugerindo uma resposta imune adquirida, possivelmente proveniente da colonização bacteriana<sup>61</sup>. Nesse ponto, o papel das infecções na patogênese da DPOC vem sendo objeto de estudos. As infecções virais ocupam local de destaque nas exacerbações da doença. Entretanto, dados recentes indicam que elas também contribuem para o desenvolvimento da doença<sup>62,63</sup>. O processo de fibrose em torno da via aérea possivelmente reflete um processo de tentativa crônica de reparo do tecido comprometido pela inflamação. Medir a contribuição das lesões enfisematosas na obstrução ao fluxo aéreo é difícil já que os testes de função pulmonar refletem as áreas funcionantes dos pulmões. A contribuição da hipersecreção de muco na limitação ao fluxo aéreo ainda é incerta. Aparentemente, a maior quantidade de muco é um fator potencial de risco para o declínio acelerado da função pulmonar<sup>64</sup>. Possivelmente, o mecanismo pelo qual a hipersecreção de muco contribui para a progressão da DPOC se deve ao risco elevado de exacerbações que acelera a perda da função respiratória. É provável que a hipersecreção crônica de muco reflita o processo inflamatório em torno das glândulas submucosas<sup>65</sup>. A ação conjunta dos três fatores listados acima, estreitando as pequenas vias aéreas, leva à hiperinsuflação dos pulmões e conseqüente

dispnéia ao esforço e, eventualmente, mesmo em repouso. As pequenas vias aéreas têm importante papel na progressão da DPOC, havendo associação entre a gravidade da doença e a espessura das paredes das pequenas vias, que resulta da infiltração de células inflamatórias (macrófagos, neutrófilos e linfócitos) e de mudanças estruturais (maior quantidade de músculo liso e fibrose sob o epitélio).

A DPOC, assim como a asma, é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas na qual diversas células e mediadores inflamatórios estão envolvidos. Ainda de modo semelhante com a asma, a relação entre o papel dessas células, a participação de fatores externos, como o fumo, e as alterações observadas na DPOC ainda não está esclarecida. Genes, fumaça de tabaco ou de madeira, neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, células epiteliais, células dendríticas e estresse oxidativo interagem participando da gênese dessa doença. Os neutrófilos ativados secretam elastase neutrofílica, catepsina G, proteinase-3 e MMP-8 e MMP-9, contribuindo para a destruição alveolar e produção de muco<sup>66</sup>. Os macrófagos, ao serem ativados pela fumaça do tabaco, liberam mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , interleucina (IL) 8, quimiocinas CXCL, peptídeo quimiotático de monócitos (MCP)-1, leucotrieno (LT) B<sub>4</sub>, e radicais reativos de oxigênio. Secretam, também, enzimas elastolíticas (MMP-2, MMP-9, MMP-12, catepsinas K, L e S)<sup>67</sup>. Os linfócitos T, particularmente os CD8+, possivelmente causando citólise e apoptose das células epiteliais alveolares<sup>68</sup> participam do dano pulmonar. Os eosinófilos, sob a ação da elastase neutrofílica, degranulam liberando enzimas líticas<sup>69</sup>. As células dendríticas, de papel central na iniciação da resposta imune, ao serem ativadas pela fumaça do tabaco ou outros agentes nocivos inalados, ativam toda a rede celular levando às alterações da DPOC<sup>70</sup>. As células epiteliais das vias aéreas e alveolares são ativadas pela fumaça do tabaco e liberam diversos mediadores inflamatórios: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e TGF- $\beta$  (que induz a fibrose local), entre outros<sup>71</sup>. O estresse oxidativo, fenômeno importante na DPOC<sup>72</sup>, ocorre quando, através de mecanismos de defesa antioxidantes, radicais reativos de oxigênio (ROS) são produzidos e causam efeitos prejudiciais, como lesão de lipídeos, proteínas e DNA.

De um modo geral, na DPOC a resposta imune normal aos irritantes inalados é amplificada e isso leva ao declínio acentuado da função pulmonar ao longo do tempo. Essa amplificação pode ser resultado da produção aumentada de mediadores inflamatórios e enzimas líticas, ou de defeitos endógenos nos

mecanismos antiinflamatórios e antiproteases. Essa diferença na resposta imune pode ser explicada por polimorfismos nos genes que codificam citocinas, proteases, proteínas antiinflamatórias e antiproteases<sup>73,74</sup>. É possível que outros fatores estejam envolvidos nessas diferenças, como infecção viral latente<sup>75</sup> e o comprometimento da ação da histona deacetilase (HDAC) nos macrófagos alveolares<sup>76,77</sup>. De modo ainda não esclarecido, o processo inflamatório da DPOC tem mecanismos perpetuantes, uma vez que mesmo cessado o fator causal, fumo por exemplo, as reações inflamatórias anormais permanecem, particularmente na doença avançada<sup>78</sup>.

Finalmente, alguns comentários devem ser feitos sobre a asma como um fator de risco para a DPOC. No plano teórico, são vistas como situações clínicas distintas. A definição de asma inclui hiper-responsividade brônquica (HRB), inflamação das vias aéreas e obstrução ao fluxo aéreo, que regride espontaneamente ou com o tratamento<sup>79</sup>. A DPOC, por sua vez, é definida como uma doença inflamatória crônica e progressiva caracterizada por obstrução ao fluxo aéreo não totalmente reversível<sup>80</sup>. Enquanto a asma é mais freqüentemente diagnosticada na infância e associada com atopia, linfócito T<sub>H</sub>2, LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub>, IL 3, IL 4, IL 5 e IL 13 e inflamação eosinofílica, a DPOC é usualmente diagnóstica após os 40 anos e está associada ao linfócito T<sub>H</sub>1, IL 8, TNF- $\alpha$ , LTB<sub>4</sub> e à inflamação neutrofílica<sup>81-83</sup>. No entanto, apesar dos aspectos moleculares, clínicos e fisiológicos serem distintos, ambas podem desenvolver características semelhantes ao longo do tempo<sup>82,83</sup>. A rápida velocidade de declínio da função pulmonar, característica da DPOC, pode ser observada em asmáticos<sup>84</sup>. A HRB, marca distintiva do asmático, foi documentada na DPOC<sup>85</sup>. A reversibilidade da obstrução, característica distintiva da asma, pode ocorrer apenas parcialmente nas formas mais avançadas da doença<sup>86</sup>. Embora o tipo e a causa da inflamação sejam diferentes nas duas doenças, assim como a extensão e as conseqüências do processo inflamatório, a superposição de muitos dos sinais e sintomas pode tornar difícil o diagnóstico diferencial, particularmente entre os mais velhos. Mais ainda, conforme demonstrado num estudo envolvendo mais que 3.000 pessoas, o diagnóstico de asma está significativamente associado a um maior risco de DPOC<sup>87</sup>. O laço unindo as duas situações fica ainda mais forte quando considerado que estudos sobre a genética de ambas indicam que as regiões dos cromossomos responsáveis pelos fenótipos de ambas são próximas. Nas análises da interação gen/meio-ambiente há evidências de que há interação entre

tabagismo passivo e asma. Finalmente, os resultados de diversos estudos sobre um único gen candidato revelam associação significativa entre a asma e a DPOC<sup>88</sup>.

**Agradecimentos:** Agradeço à Maria Beatriz Campos pela revisão gramatical desse texto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
2. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
3. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:195-205.
4. Eriksson S. Studies in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand Suppl* 1965;432:1-85.
5. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, Rao DC, Campbell EJ. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med* 1989;111:982-91.
6. Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1770-8.
7. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-40.
8. DeMeo DL, Celedón JC, Lange C, Reilly JJ, Chapman HA, et al. Genome-wide linkage of forced mid-expiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1294-301.
9. Joost O, Wilk JB, Cupples LA, Harmon M, Shearman AM, et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:795-9.
10. Wilk JB, DeStefano AL, Arnett DK, Rich SS, Djousse L, et al. A genome-wide scan of pulmonary function measures in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1528-33.
11. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:1229-39.
12. Falk GA, Briscoe WA. Alpha-1-antitrypsin deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1970;72:427-9.

13. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of alpha1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest* 2003;123:1435-40.
14. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
15. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121S-6S.
16. Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Pare PD. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:287-91.
17. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:469-73.
18. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002;11: 569-76. Erratum in: *Hum Mol Genet*. 2003;12:803-4.
19. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Shino Y, Shirasawa H, Kuriyama T. Association of tumor necrosis factor alpha gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:420-2.
20. He JQ, Ruan J, Connett JE, Anthonisen NR, Pare PD, Sandford AJ. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:323-8.
21. Khoury MJ, Beaty TH, Newill CA, Bryant S, Cohen BH. Genetic-environmental interactions in chronic airways obstruction. *Int J Epidemiol* 1986;15:65-72.
22. Schellenberg D, Pare PD, Weir TD, Spinelli JJ, Walker BA, Sandford AJ. Vitamin D binding protein variants and the risk of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:957-61.
23. Poller W, Meisen C, Olek K. DNA polymorphisms of the alpha 1-antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 1990;20:1-7.
24. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest* 1986;89:370-3.
25. Silverman EK, Province MA, Campbell EJ, Pierce JA, Rao DC. Family study of alpha 1-antitrypsin deficiency: effects of cigarette smoking, measured genotype, and their interaction on pulmonary function and biochemical traits. *Genet Epidemiol* 1992;9:317-31.
26. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002;136:270-9.
27. Poller W, Meisen C, Olek K. DNA polymorphisms of the alpha 1-antitrypsin gene region in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 1990;20:1-7.
28. Sakao S, Tatsumi K, Igari H, Watanabe R, Shino Y, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism with low attenuation areas on high-resolution CT in patients with COPD. *Chest* 2002;122:416-20.
29. Joos L, He JQ, Shepherdson MB, Connett JE, Anthonisen NR, et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function. *Hum Mol Genet* 2002;11: 569-76. Erratum in: *Hum Mol Genet* 2003;12:803-4.
30. Minematsu N, Nakamura H, Tateno H, Nakajima T, Yamaguchi K. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and pulmonary emphysema. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:116-9.
31. Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema. *Am J Hum Genet* 2000;66:187-95. Erratum in: *Am J Hum Genet* 2001;68:1542.
32. Ferrarotti I, Zorzetto M, Beccaria M, Gile LS, Porta R, et al. Tumour necrosis factor family genes in a phenotype of COPD associated with emphysema. *Eur Respir J* 2003;21:444-9.
33. Silverman EK, Mosley JD, Palmer LJ, Barth M, Senter JM, et al. Genome-wide linkage analysis of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease: airflow obstruction and chronic bronchitis phenotypes. *Hum Mol Genet* 2002;11:623-32.
34. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:659-64.
35. Palmer LJ, Celedon JC, Chapman HA, Speizer FE, Weiss ST, Silverman EK. Genome-wide linkage analysis of bronchodilator responsiveness and post-bronchodilator spirometric phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mol Genet*. 2003;12:1199-210. Erratum in: *Hum Mol Genet* 2003;12:2085.
36. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-40.
37. Martey CA, Pollock SJ, Turner CK, O'Reilly KM, Baglolle CJ, et al. Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation

- and cancer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L981-91.
38. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control* 2004;13:388-95.
  39. Patel BD, Luben RN, Welch AA, Bingham SA, Khaw KT, et al. Childhood smoking is an independent risk factor for obstructive airways disease in women. *Thorax* 2004;59:682-6.
  40. Jimenez-Ruiz C, Miravittles M, Sobradillo V, Gabriel R, Viejo JL, et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentration in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nicotine Tob Res* 2004;6:649-53.
  41. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
  42. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
  43. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L, et al & European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001;18:85-92.
  44. Thompson A, Daughton D, Robbins R, Ghafouri M, Oehlerking M, Rennard S. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1527-37.
  45. Riise G, Ahlstedt S, Larsson S. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax* 1995;50:360-5.
  46. Stanescu D, Sanna A, Veriter C. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-71.
  47. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, Burdick MD, Kunkel SL, MacNee W. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte-conditioned medium from nonsmokers and smokers. *Eur Respir J* 1998;12:1065-72.
  48. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* 1989;321:924-8.
  49. Terashima T, Klut ME, English D, Hards J, Hogg JC, van Eeden SF. Cigarette smoking causes sequestration of polymorphonuclear leukocytes released from the bone marrow in lung microvessels. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:171-7.
  50. Drost EM, Selby C, Bridgeman MM, NacNee W. Decreased leukocyte deformability after acute cigarette smoking in humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1277-83.
  51. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1175-7.
  52. Rahman I, van Schadewijk AA, Crowther AJ, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:490-5.
  53. Ito K. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001;15:1110-2.
  54. Cawston T, Carrere S, Catterall J, Duggleby R, Elliott S, Shingleton B, et al. Matrix metalloproteinases and TIMPs: Properties and implications for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Novartis Found Symp* 2001;234:205-18.
  55. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan Chung K. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1355-60.
  56. Montaña M, Beccerril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, González-Avila G. Matrix Metalloproteinases Activity in COPD Associated With Wood Smoke. *Chest* 2004;125:466-72.
  57. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Caramori G, Balbo P, Ioli F, et al. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31:893-902.
  58. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
  59. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
  60. Chu FSF, Utokaparch S, Butazu L et al. The nature of airway obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A874.
  61. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
  62. Matsuse T, Hayashi S, Keunecke H, Jefferies WA, Hogg JC. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of



- chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:177-84.
63. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:52-7.
64. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
65. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1633-9.
66. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, Agusti AG. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:432-7.
67. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S29-32.
68. Takubo Y, Guerassimov A, Ghezzi H, Triantafillopoulos A, Bates JH, Hoidal JR, Cosio MG. Alpha1-antitrypsin determines the pattern of emphysema and function in tobacco smoke-exposed mice: parallels with human disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1596-603.
69. Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, Fahy JV. Neutrophil elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol* 1999;276:L28-34.
70. Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L, Becker CG, Siskind GW. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. II. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988;140:1823-9. Erratum in: *J Immunol* 1988;140:4413.
71. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, Lockey RF, Mohapatra SS. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002;3:22.
72. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001;429:195-207.
73. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:245-52.
74. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001;2:20-6.
75. Russell RE, Culpitt SV, DeMatos C, Donnelly L, Smith M, Wiggins J, Barnes PJ. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:602-9.
76. Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:S71-5.
77. Ito K, Watanabe S, Kharitonov Hanazawa T, Adcock IM, Barnes PJ. Histone deacetylase activity and gene expression in COPD patients. *Eur Respir J* 2001;18:316S.
78. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koeter GH, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Chest* 2000;117:262S.
79. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication No. 97-4051 [cited 2004 Nov]. Available from: URL: <http://www.nhlbi.gov/guidelines/asthma>.
80. World Health Organization. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. [cited 2004 Dez]. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com>
81. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
82. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
83. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:629-34.
84. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:171-9.
85. Xu X, Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-4.
86. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
87. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
- 88 - Meyers DA, Larj MJ, Lange L. Genetics of asthma and COPD. Similar results for different phenotypes. *Chest* 2004;126:105S-110S. ■