

Artigo original

Etiopatogenia da DPOC Etiopathogenesis of COPD

Rogério Rufino¹, Cláudia H. da Costa¹

RESUMO

A principal causa da DPOC é o tabagismo, que pode ser evitado. Apesar disso, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a DPOC será a quarta causa de mortalidade em 2020, atrás apenas das doenças vasculares, cardíacas e cerebrais, além das neoplasias.

O processo inflamatório crônico causado pelos gases da fumaça de tabaco acontece nas pequenas vias respiratórias (< 2 mm), sendo normalmente tênue e contínuo, originando a coalescência de alvéolos e ductos alveolares de forma irregular e definitiva. Várias teorias foram propostas para explicar o processo de início e progressão da doença, como a autoimunidade, a infecção viral latente, a deficiência de proteínas e vitaminas, a imaturidade pulmonar e os ambientes com maior quantidade de poluentes no ar.

É possível que os fatores, incluindo inflamação e a predisposição genética, estejam contribuindo com a progressiva destruição parenquimatosa e tendo como consequência final a DPOC.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/etiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/patologia; Inflamação.

ABSTRACT

The main cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is smoking, which is avoidable. Nevertheless, according to the World Health Organization, COPD will be the fourth leading cause of death in 2020, surpassed only by cardiovascular disease, stroke, and cancer.

The chronic inflammatory process caused by exposure to tobacco smoke occurs in the small airways (internal diameter < 2 mm); is typically mild and progressive; and leads to the coalescence of alveoli and permanently irregular alveolar ducts. Some factors have been proposed to explain the process involved in the onset and progression of COPD: autoimmunity; latent viral infection; protein or vitamin deficiency; lung immaturity at birth; and exposure to environments with high levels of air pollutants.

It is possible that multiple factors, including inflammation and genetic predisposition, contribute to the progressive destruction of the parenchyma, the end result of which is COPD.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/etiology; Pulmonary disease, chronic obstructive/pathology; Inflammation.

1. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil. Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rogério Rufino. Disciplina de Pneumologia e Tisiologia, Secretaria de Pneumologia. Avenida Vinte e Oito de Setembro, 77, 2º andar, Vila Isabel, CEP: 20551-030, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel/Fax: 55 21 2868-8248. E-mail: pneumo.uerj@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é o principal fator de risco para a DPOC. Aproximadamente 1 em cada 5 fumantes desenvolverá a doença. Nos não fumantes, a relação é extremamente baixa (1), 1 em cada 20 não fumantes (~4%). Dessa forma, o tabagismo ativo e passivo está diretamente relacionado ao processo inflamatório e ao desenvolvimento da limitação ao fluxo aéreo, com baixa reversibilidade ao uso de medicamentos broncodilatadores.

A prevalência da DPOC em não fumantes nos EUA é em torno de 6,6% (1), mas, em alguns países, como Colômbia e África do Sul, esse número é muito elevado, chegando até a 50% (1). No mundo, estima-se que até 20% dos casos de DPOC sejam em não fumantes, ou seja, 1 em cada 5 pacientes. Fatores como deficiência de alfa-1 antitripsina, história pregressa de tuberculose pulmonar e/ou asma e constantes modificações do ar em decorrência de fontes energéticas oriundas da queima de biomassa (fonte enérgica da combustão de matéria orgânica) e da industrialização estão sendo relacionadas ao aumento da DPOC no mundo (2).

A DPOC é uma doença que está em crescimento. Atualmente, estima-se que haja no mundo 210 milhões de pacientes com esse diagnóstico (3). O envelhecimento populacional e, logicamente, pulmonar, o aumento da poluição atmosférica e os recentes e conhecidos fatores de risco fazem com que essa doença seja um dos principais desafios à saúde de indivíduos adultos. Muitas propostas de sua patogenia existem e são expostas no presente artigo.

INFLAMAÇÃO

A inflamação encontrada nos enfisemas centrociliares foi descrita inicialmente nos trabalhos realizados por Mc Lean em 1956 (4), e por Leopold & Goug em 1957 (5). Naquela época, houve a dificuldade de se aceitar a relação da inflamação com o enfisema. Em ambos os trabalhos, as amostras analisadas vinham de necropsias que podiam estar contaminadas por bactérias após o falecimento dos pacientes, mimetizando padrões de "broncopneumonia distal". Associada a esse fato, a visão da época sobre os mecanismos e respostas inflamatórias no pulmão era de que, isoladamente ou em conjunto, os processos patogênicos podiam curar sem cicatrizes, curar com cicatrizes (fibrose) e apresentar inflamação persistente, com distribuição heterogênea e de intensidade variável.

É atualmente conhecido que, em algumas circunstâncias, como na infecção e no fumo, células inflamatórias, especialmente leucócitos e macrófagos, migram em grande quantidade para o pulmão (Figura 1). Lá, eles são ativados e geram uma reação inflamatória que, ao longo dos anos, apresenta consequências na estrutura e na funcionalidade pulmonar. Esse processo inflamatório acontece nas pequenas vias respiratórias (< 2 mm), sendo normalmente tênue e contínuo, origi-

nando a coalescência de alvéolos e ductos alveolares de forma irregular e definitiva (6).

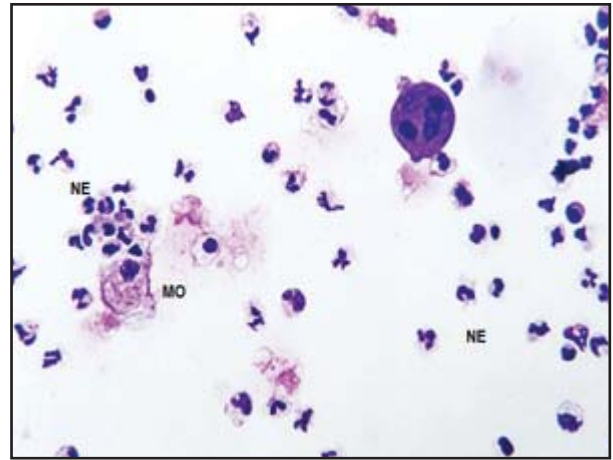


Figura 1 - Escarro induzido neutrofilico em um paciente com DPOC, sem exacerbação infecciosa, com predomínio de neutrófilos (NE). Não há visualização de bactérias intracitoplasmáticas ou no meio extracelular. Macrófagos (MO) e neutrófilos são as principais células encontradas nos pacientes com DPOC (H&E; aumento, 400x).

As células inflamatórias que são recrutadas na DPOC liberam substâncias como elastase, collagenases e produtos oxidantes, que superpostos aos oxidantes inalados da fumaça do cigarro, atuam modificando os componentes da matriz extracelular. Assim, o pulmão adquire um novo modelo, deformado (estiramento e desaparecimento dos tabiques alveolares formando espaços aéreos maiores e compressões brônquicas associadas a áreas de hiperinsuflação), irreversível e que leva ao prejuízo de uma das mais primitivas funções da vida, que é o próprio ato respiratório (7).

Em estudos histopatológicos com pacientes com DPOC, utilizando-se métodos imuno-histoquímicos, o linfócito T CD8⁺ encontra-se em quantidade significativamente superior àquela em grupos controle (Figura 2). A participação linfocitária na DPOC foi o principal e o mais recente avanço da sua patogenia (8).

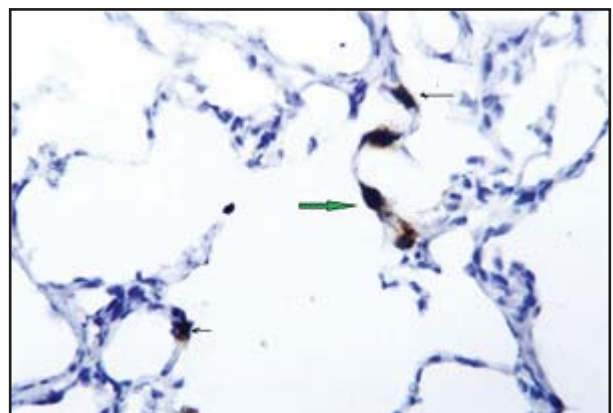


Figura 2 - Marcação das células CD8⁺ por técnica imuno-histoquímica —marcação por mieloperoxidase para células CD8⁺ (setas pretas) — em tecido pulmonar de um paciente com DPOC e enfisema. Note a tendência a agrupamentos. Área de atrofia septal (seta verde) com as células ocupando todo o septo (aumento, 400x).

LESÕES ESTRUTURAIS

O mecanismo inflamatório da DPOC envolve diferentes células, interleucinas e produtos oxidantes que formam um caldo inflamatório e oxidativo que se relaciona com a matriz extracelular, modificando o arranjo da estrutura pulmonar e de seus componentes, como as fibras elásticas e o músculo bronquiolar.

As fibras elásticas foram estudadas por vários patologistas e anatomistas até a década de 70 do século XX. Seus achados estabeleceram que o pulmão é um “órgão elástico” (Figura 3). Este fundamento talvez tenha sido a semente do conhecimento fisiopatológico, já que as mudanças funcionais encontradas na DPOC demonstraram a perda progressiva da capacidade elástica do pulmão (9).

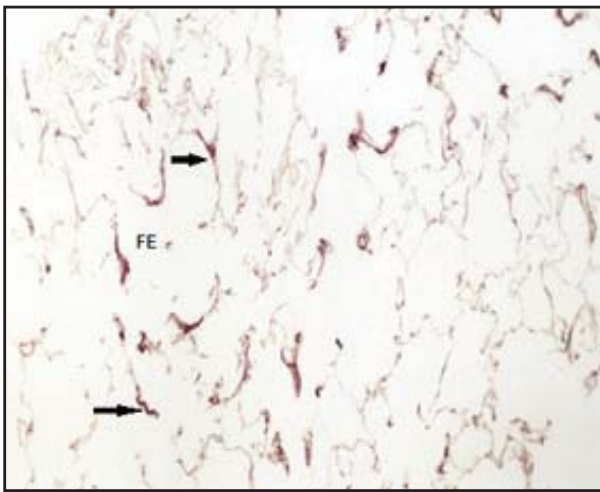


Figura 3 - Corte histológico panorâmico de amostra de pulmão em um paciente tabagista. As setas indicam as fibras elásticas (FE) que estão dispostas difusamente. Algumas áreas com maiores quantidades de FE (marrom escuro) (Resorcina-fucsina de Weigert; aumento, 100x).

A participação dos músculos das vias respiratórias na patogenia da DPOC é diferente na da asma. Aqui, apesar de os músculos apresentarem hiperplasia nos bronquíolos (Figura 4), a resposta de relaxamento da musculatura brônquica com o uso de broncodilatadores é limitada (10). Isso em parte se explica pela destruição e fibrose do pulmão, levando a um modelo estrutural que compromete a ação broncodilatadora efetiva.

TEORIAS FISIOPATOGÊNICAS DA DPOC

Teoria holandesa

Em 1961, Orié et al. (11) demonstraram que a hiper-reatividade brônquica (HRB), ou seja, a redução anormal do calibre brônquico a estímulos inalados, se correlacionava com o maior declínio do VEF₁ em fumantes. A partir dessa constatação, considerou-se que uma parcela de pacientes tabagistas poderia ter como gênese do desenvolvimento da DPOC a HRB. Tal proposta ficou conhecida como a “teoria holandesa” (12).

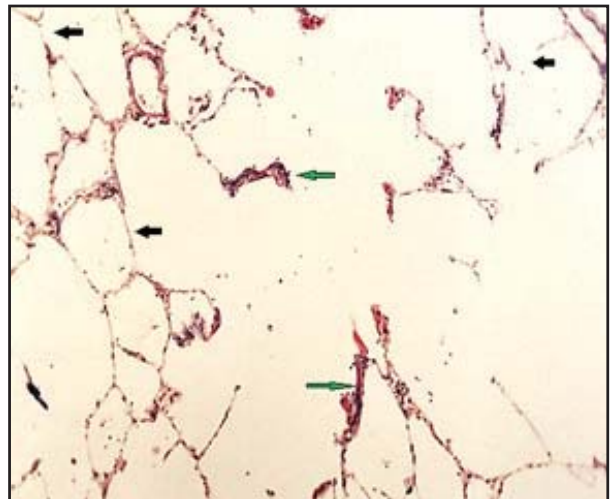


Figura 4 - Visão panorâmica do músculo liso respiratório em um paciente com DPOC. Há um aumento (ou rupturas) e uma diminuição da trama alveolar associada a áreas de septos muito finos (setas pretas) e aumento do tecido conjuntivo muscular (setas verdes; tricrômico de Masson; aumento, 100x).

A participação da HRB como um dos mecanismos de obstrução na DPOC está sendo revista. Observações de que fumantes não asmáticos podem apresentar maior sensibilização para certos alérgenos ocupacionais, assim como valores de IgE e de eosinófilos sanguíneos maiores do que nas pessoas não tabagistas e sem antecedentes alérgicos, contribuíram para que a teoria holandesa, apesar de antiga e frequentemente questionada, se revitalizasse (13). Em um recente estudo, verificou-se que o risco de desenvolvimento de DPOC em uma população de fumantes e com HRB é de 39%, enquanto o risco de desenvolvimento de DPOC apenas com o fumo é aproximadamente 15% (14). Outro dado é que, em pacientes com DPOC e reversibilidade da limitação ao fluxo aéreo, há um maior risco de progressão da doença (15). Esses pacientes (fenótipo DPOC asmático) estão sendo estudados geneticamente, na tentativa de identificação de associações genômicas de asma e DPOC; porém, até o momento, não houve uma convergência loci genética das doenças (16).

Teoria elastase-antielastase

Em 1963, Laurell & Erickson (17) conseguiram correlacionar o desequilíbrio de substâncias proteolíticas e antiproteolíticas (deficiência da alfa-1 antiprotease) com o enfisema pulmonar. Esse resultado foi um dos mais relevantes conhecimentos incorporados na patogênese da DPOC. Dessa forma, no caso de as proteases estarem em excesso ou as antiproteases estarem diminuídas, o parênquima pulmonar adquiriria uma nova estrutura, com o surgimento da limitação ao fluxo aéreo. Contudo, esse modelo de DPOC somente se adapta a 1% dos pacientes com DPOC, que apresentam deficiências sanguíneas de alfa-1 antiprotease.

Teoria oxidante-antioxidante

A fumaça do cigarro resultante da combustão do tabaco pode ser completa na porção distal (incandescente) dos cigarros, alcançando temperaturas de até 850°C, ou incompleta, na medida em que se distancia dessa zona. Os produtos dessa combustão sofrem oxidação pelos mecanismos de pirólise, de pirossíntese, além da destilação de alguns componentes do tabaco (por exemplo, nicotina). A combinação desses três mecanismos leva à formação de um combinado heterogêneo com duas fases: fase particulada e fase gasosa.

Mais de 4.000 substâncias podem ser geradas pelo ato de fumar. As substâncias mais estudadas são as seguintes: nicotina, fenóis, cresóis, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, cetonas, alcoóis, polioiso, dióxido de carbono, monóxido de carbono, hidrogênio, metano, carbonilas, ácido cianídrico, óxido de nitrogênio, dióxido de nitrogênio, acetaldeído, benzeno, tolueno, xileno, cloreto de metila, derivados carbonilas, vários ácidos orgânicos e hidrocarbonetos saturados e não saturados.

O trato respiratório é constantemente exposto aos efeitos da oxidação. As moléculas de oxigênio, ozônio, dióxido de nitrogênio, dióxido de enxofre e a fumaça do cigarro têm efeito oxidativo. Durante infecções respiratórias, os oxidantes também podem ser formados pelos granulócitos (neutrófilos) e macrófagos. Essas células têm produtos oxidantes que servem para destruir os microrganismos que alcançam as vias respiratórias. Entretanto, no curso desse processo, a atividade oxidativa também causa lesão direta nos tecidos circundantes. O trato respiratório é equipado com um sistema antioxidante que impede esses efeitos de oxidação direta e indireta (liberação de conteúdos celulares). Certas substâncias, como vitamina C, glutatona, ácido úrico, bilirrubina, vitamina E, vitamina A e albumina, possuem a capacidade de bloquear a ação de moléculas oxidativas. A teoria do desequilíbrio dos produtos oxidativos (em excesso) e antioxidativos (insuficientes) é demonstrada em vários modelos experimentais, pois os agentes oxidantes podem aumentar a quantidade de muco secretado pelas glândulas brônquicas, aumentar a migração de neutrófilos para o pulmão, inativar antiproteases e proliferar fibroblastos (18).

Teoria do desequilíbrio das subpopulações linfocitárias (CD4 e CD8)

Em 1995, Amadori et al. (19) determinaram que 5% da população de doadores saudáveis apresentavam no sangue periférico o valor da relação CD4/CD8 < 1. Sabendo-se que a DPOC somente acontece em uma parcela de fumantes, eles sinalizaram que a menor relação CD4/CD8 identificava os possíveis doentes, ou seja, tabagistas com diminuição prévia da relação CD4/CD8 no sangue periférico seriam as pessoas que desenvolveriam a DPOC.

Naquela mesma década, outros estudos com amostras de biópsia pulmonar demonstraram que os linfócitos T CD8⁺ estavam significativamente aumentados nas vias respiratórias inferiores em pacientes com DPOC (20). Assim, o modelo inflamatório da DPOC composto por neutrófilos e macrófagos apresentava um novo ator celular, o linfócito T CD8⁺. Alguns autores demonstraram o predomínio dessas células no escarro, no lavado broncoalveolar e no tecido pulmonar quando esses níveis foram comparados a amostras de voluntários sem obstrução brônquica (21). Além disso, a intensidade da inflamação linfocitária pode ser relacionada com o grau de obstrução. Assim, pacientes com pior função respiratória teriam maior infiltração linfocitária, o que poderia sugerir o papel dessas células na progressão da doença.

A polarização da inflamação brônquica em favor do tipo 1 propicia a liberação de citocinas específicas desse processo. Sendo assim, quimiocinas típicas dessa polarização (CXCL9, CXCL10, CXCL11 e CCR5) estão aumentadas no escarro de pacientes com DPOC quando comparados com tabagistas ou voluntários não tabagistas sem obstrução ao fluxo aéreo (22).

Embora se saiba que essa polarização inflamatória ocorra e seja necessária para a progressão da doença, é possível que outros fatores estejam atuando para facilitar esse cenário.

Teoria da infecção viral latente

Em 1997, Keicho et al. (23) propuseram a participação viral na patogenia da DPOC. A presença do adenovírus nas células epiteliais das vias respiratórias inferiores em doentes com DPOC foi encontrada em pacientes no período intercrise (sem exacerbação) da DPOC, o que poderia induzir a liberação de maiores quantidades de mediadores inflamatórios, como ICAM-1 e IL8, e ampliar o processo inflamatório já instalado pelo tabagismo. Tais defensores da participação viral no desenvolvimento e agravamento da DPOC demonstraram que o vírus sincicial respiratório, além do adenovírus, também pode ser encontrado em alguns doentes.

Teoria autoimune

A recente teoria imunitária vem no espaço do conhecimento científico do porquê pacientes que já pararam de fumar há anos desenvolvem DPOC. Sabe-se que o processo inflamatório pulmonar se assemelha ao processo articular na artrite reumatoide, uma doença com autoanticorpos bem definidos (24). A hipótese proposta foi a de que, na DPOC, a degradação da matriz extracelular (elastina) desencadeia uma produção de autoanticorpos contra as fibras elásticas. Esses autoanticorpos antielastina foram identificados no trabalho de Lee et al. (25), mas estudos posteriores não reproduziram esse achado.

Teoria britânica

No mesmo período da hipótese holandesa (HRB e desenvolvimento da DPOC), foi postulada a hipótese britânica, que preconiza que o declínio da função pulmonar é decorrente de infecções respiratórias recorrentes (26). Trabalhos posteriores (27,28) demonstraram que o volume bacteriano no escarro estava correlacionado ao declínio maior da função respiratória.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ideia de que o enfisema resulta da injúria proleóptica dos septos alveolares tem se mantido como a teoria que mais se adapta aos conhecimentos adquiridos nos últimos anos. Na hipótese proteinase-antiprotease, ocorre uma liberação episódica ou regular de proteinases no tecido pulmonar capaz de digerir as proteínas de sustentação da estrutura

pulmonar. Normalmente, o pulmão é protegido pela ação de inibidores de proteases, principalmente provenientes do sangue, mas que também podem ser produzidos localmente. O enfisema resultaria num desequilíbrio da relação protease-antiprotease, favorecendo as proteases. O reparo pulmonar seria feito de forma insuficiente e deficiente e logo mudanças funcionais poderiam ser verificadas. É evidente que os fatores de risco já determinados seriam o principal determinante do início do processo inflamatório celular e do estresse oxidativo. Quando associados a uma predisposição genética, levariam a uma disfunção das células inflamatórias, como os linfócitos T CD8⁺ e os macrófagos, que se manteriam ativados no tecido pulmonar, acarretando uma progressiva destruição parenquimatosa, tendo como consequência final a DPOC (Figura 5).

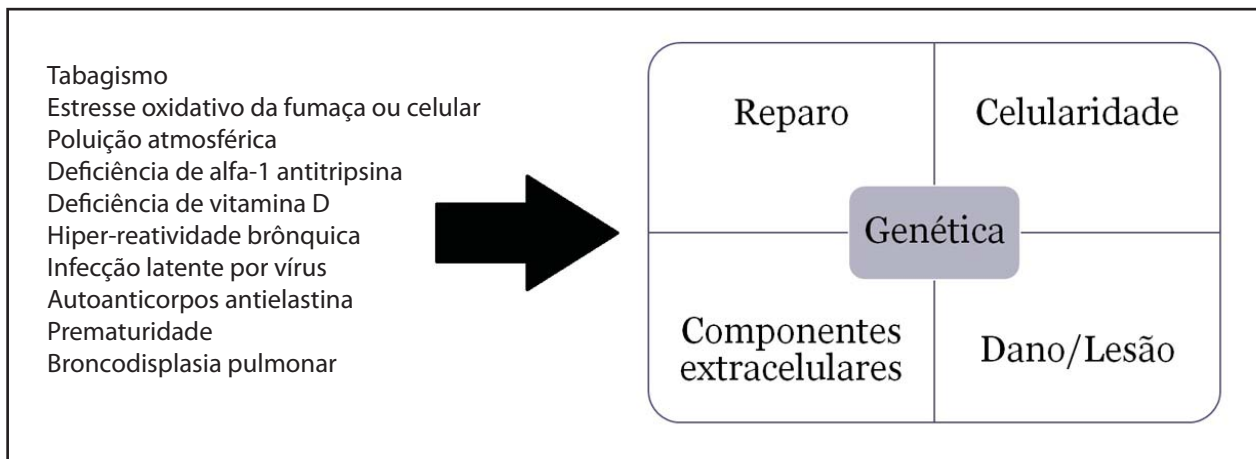


Figura 5 - Fatores etiológicos e mecanismos patogênicos. Vários fatores etiológicos isoladamente ou associados podem estar envolvidos na patogenia da DPOC, levando lentamente ao remodelamento brônquico distal e fusão de sacos alveolares.

REFERÊNCIAS

- Soriano JB, Lamprecht B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Worldwide Problem. *Med Clin N Am*. 2012; 96 (4): 671–680.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370 (9589):765–773.
- Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Cruz AA, Khaltayev N, Ait Khaled N, et al. Prioritized research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 2010;36 (5):995–1001.
- Mc Lean KH. Microscopic anatomy of pulmonary emphysema. *Aust Ann Intern Med*. 1956; 5 (2): 73-88.
- Leopold JG, Gough J. Centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. *Thorax*. 1957; 12 (2): 219-35.
- Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary functions tests. *N Engl J Med*. 1977; 298 (23): 1277-1281.
- Hogg JC, Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease c2: pathology and biochemistry of emphysema. *Thorax*. 2002; 57(9): 830-4.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(26): 2645-53.
- Wright RR. Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. A tridimensional histologic study. *Am J Pathol*. 1961; 39: 355-363.
- Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132 (1): 25-9.
- Orie NG, Sluiger HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In Orie NGM, Sluiter HJ (eds): *Bronchitis, An International Symposium*. Netherlands: Assen 1961, 43-59.
- O'Connor GT, Sparrow P, Weiss ST. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140(6): 225-232.
- Postma DS, De Vries K, Köeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of airflow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134(2): 276-280.

14. Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet*. 2000; 356(9238):1313–1317.
15. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second overtime in COPD. *N Engl J Med*. 2011; 365(13): 1184–1192.
16. Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, et al. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(12):1588–1594.
17. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic γ -globulin pattern of serum α -antitrypsin deficiency. *J Clin Invest*. 1963; 15:132-140.
18. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379 (9823):1341-1351.
19. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Antonio Danieli G, Clementi M, Chieco-Bianchi L. Genetic control of the CD/CD8 T-cell ratio in humans. *Nature Med*. 1995; 1(12): 1279-1283.
20. Baraldo S, Turato G, Saetta M. Pathophysiology of the Small Airways in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012; 84 (2): 89–97.
21. Costa CH, Rufino R, Lapa e Silva JR. Células inflamatórias e seus mediadores na patogênese da DPOC. *RAMB*. 2009; 55(3): 347-357.
22. Costa CH, Rufino R, Traves SL, Lapa e Silva JR, Barnes PJ, Donnelly LE. CXCR3 and CCR5 chemokines in the induced sputum from patients with COPD. *Chest*. 2008;133(1):26-33.
23. Keicho N, Elliott WN, Hogg J, Hayashi S. Adenovirus E1A upregulates interleukin-8 expression induced by endotoxin in pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol*. 1997; 272(6 Pt 1): L1046-1052.
24. Tam A, Sin D. Pathobiologic Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Clin N Am*. 2012; 96(4): 681–698
25. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi LZ, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13(5):567–569.
26. Fletcher CM. Chronic bronchitis. Its prevalence, nature, and pathogenesis. *Am Rev Respir Dis*. 1959; 80:483–494.
27. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(3): 358–64.
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57(10):847–852.