

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Inflamação e doença pulmonar obstrutiva crónica*

Inflammation and chronic obstructive pulmonary disease

A. P. BUGALHO DE ALMEIDA**

* Trabalho realizado no âmbito do II Mestrado de Patologia Respiratória da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (Director mestrado: Prof. Doutor Ramiro Ávila)

** Interno do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (Directora: Prof. Doutora Maria João Marques Gomes)

Recebido para publicação: 00.09.07

Accepte para publicação: 00.12.15

RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crónica é uma das principais causas de mortalidade e morbilidade a nível mundial. O tabaco e as características genéticas de cada indivíduo participam seguramente na sua patogenia. Recentemente o processo inflamatório tem sido considerado um dos principais responsáveis pela progressão continua e irreversível da doença, existindo inúmeras células e mediadores implicados.

Neste trabalho efectua-se uma revisão dos

diversos protagonistas do processo inflamatório na DPOC, a sua dinâmica, contributo para o desenrolar da doença e procura-se explicar de forma sucinta os porquês da ineficácia terapêutica dos corticosteróides.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1):

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crónica; Inflamação

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Cigarette smoke and genetics are implicated in its pathogenesis. In the last few years, inflammation has been considered one of the most important causes of progression and irreversibility of the disease, with numerous cells and mediators implicated.

In this paper, the role of different protagonists, their relations and contribute to worsening the disease are reviewed. In a brief way we try to explain why corticosteroids are ineffective in COPD.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1):

Key-words: Chronic obstructive pulmonary disease; Inflammation.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma patologia que envolve um grande número de doentes, na sua maioria fumadores, e é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade a nível mundial, com enorme impacto sócio-económico, razões que determinaram, na última década, o aumento do interesse por parte de numerosos investigadores. De facto, tal interesse é justificado por a DPOC ter um carácter de irreversibilidade, indutora de uma perda progressiva de função respiratória e, ao contrário de outras doenças, os avanços terapêuticos serem pequenos.

A definição clássica de DPOC engloba a bronquite crónica (definida em termos clínicos) e o enfisema pulmonar (definido em termos anatomopatológicos), e assenta as suas bases em características funcionais, focando os seus objectivos na queda acelerada, e na maioria dos casos irreversível, do volume expiratória forçada no primeiro segunda (FEV₁) não incluindo o termo inflamação ou os seus intervenientes. Recentemente foi proposta uma nova definição na qual "a doença é caracterizada pelo desenvolvimento progressivo de limitação do fluxo aéreo que não é completamente reversível, sendo esta limitação progressiva e

associada a uma *resposta inflamatória anormal* dos pulmões a partículas e gases nocivos"¹.

A descoberta nos anos 60, esquecida e entretanto reavivada, de uma base inflamatória marcou novos caminhos na compreensão da patogenia desta doença, facto crucial para um melhor tratamento. Um dos possíveis motivos para que o processo inflamatório na DPOC não tenha sido tão investigado como noutras doenças inflamatórias, pode residir no facto da sua história natural ser lenta e cursar, numa fase inicial, com declínio assintomático da função respiratória, pelo que a maioria dos doentes só é estudada em fases avançadas e estabelecidas da afecção.

É hoje claro que a DPOC é um síndrome caracterizado por uma inflamação crónica das vias aéreas (grandes e pequenas) e parênquima pulmonar, com inúmeras células e mediadores envolvidos. Esta inflamação reflecte um processo contínuo de equilíbrio entre os factores protectores, que promovem a resolução do processo, e os agressores e de amplificação da resposta pro-inflamatória, que tendem a conduzir a lesão e a processo cicatricial. Existem, assim, vários caminhos possíveis neste tipo de inflamação, uns que a limitam e outros que a perpetuam.

Muito pouco é conhecido sobre os mecanismos que induzem e controlam a inflamação crónica dos doentes com DPOC. Há algumas contradições nos trabalhos científicos actuais, que têm de ser esclarecidas, e inúmeras perguntas que estão por responder como:

- porque razão nem todos os fumadores desenvolvem DPOC?
- Porque motivo uns têm predomínio de enfisema e outros de bronquite crónica?
- qual o verdadeiro papel da inflamação na patogenia desta doença?
- como é que a inflamação se correlaciona com a queda do FEV₁ nos fumadores susceptíveis?

Procuraremos com este trabalho de revisão responder, em parte, a algumas destas questões.

AGRESSORES E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIIS

A DPOC resulta da inalação prolongada de partículas irritantes ou tóxicas na sua maioria provenientes do fumo do tabaco, que é o responsável por 80-90% dos casos².

Os poluentes atmosféricos como o ozono, o dióxido de nitrogénio e as partículas diesel consideram-se, actualmente, como tendo um papel secundário na patogenia da DPOC³.

Não se conhece, ainda, a verdadeira importância das infecções virais na etiologia e patogenia da DPOC. Dados recentes indicam que os adenovírus podem persistir na parênquima pulmonar destes doentes após uma infecção inicial, e estas formas latentes amplificam a inflamação induzida pelo fumo do tabaco, podendo estar na origem e/ou agravamento desta patologia⁴. Esta inflamação crónica é particularmente importante, uma vez que se detectaram casos de resistência aos corticosteróides em crianças asmáticas após infecção a adenovírus o que por analogia poderia explicar a ineficácia terapêutica desta classe de fármacos em doentes com DPOC.

Reconhece-se, hoje, que para além dos agressores, o padrão genético de cada indivíduo condiciona o desenvolvimento ou não da doença.

Claramente estabelecido como factor genético de risco na DPOC é o alelo ZZ do gene da α_1 -antitripsina (α_1 -AT)⁵. O polimorfismo da enzima epóxido hidrolase microssómico está relacionado com um aumento de 4 a 5 vezes do risco de DPOC⁶.

Existem, igualmente, associações embora mais fracas, com o polimorfismo da gene da factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), com a α_1 -antiquimiotripsina e a α_2 -macroglobulina⁶. Outras diferenças encontradas prendem-se com as alterações fenotípicas dos receptores das taucinininas nas vias aéreas de fumadores, cujo aumento da expressão é considerado pratector da obstrução das vias aéreas, e cuja diminuição se observa nos doentes com DPOC⁷. Os polimorfismos de vários genes parecem ser mais

prevalentes em fumadores que desenvolvem DPOC do que nos não fumadores⁸.

Os agentes agressores num terreno genético propício originam inflamação crónica das vias aéreas e parênquima pulmonar com alterações estruturais importantes.

Mullen e colaboradores⁹ identificaram um aumento da inflamação das vias aéreas e a sua correlação com a hiperprodução de muco, em peças cirúrgicas de doentes com DPOC quando comparados com controlos sem sintomatologia. Também a relação entre fumadores que desenvolveram DPOC e fumadores sem alteração da função pulmonar apresentava diferenças: os primeiros tinham um aumento do músculo liso, sugerindo a presença de remodelação nas vias aéreas, com consequente limitação de fluxo, e aumento dos linfócitos T CD8+ que se correlacionavam com o grau de obstrução¹⁰.

Finkelstein *et al*, em 1995¹¹, encontrou diferenças significativas no padrão inflamatório das vias aéreas de diferentes grupos de fumadores, tendo em conta os vários fenótipos da doença. Refere uma reacção inflamatória nos fumadores sem alteração do FEV₁, sugerindo que, antes de se desenvolver um compromisso funcional, existe um processo inflamatório precoce em curso. Este está presente nas vias aéreas de jovens fumadores, sob a forma de um infiltrado inflamatório com predomínio de macrófagos e neutrófilos^{10,12}, e existem trabalhos que associam o aumento dos leucócitos séricos à elevação de radicais livres em fumadores passivos¹³ o que demonstra a importância do tabaco nesta patologia. Mesmo após a cessação tabágica o processo inflamatório perpetua-se¹⁴.

O aumento da gravidade da DPOC está associado a um agravamento da actividade inflamatória, e é caracterizado por uma neutrofilia marcada¹² mas, para além destas células outras estão implicadas, como os macrófagos, as células epiteliais, os linfócitos, os eosinófilos e os fibroblastos.

As vias aéreas centrais dos fumadores, avaliadas por biópsias brônquicas, têm um aumento de macrófagos e linfócitos T quando comparadas com as de

não fumadores, não se observando valores aumentados de neutrófilos, como acontece no lavado bronco-alveolar (LBA)¹². Os fumadores têm uma maior inflamação da parede das *vias aéreas periféricas* do que os não fumadores, e esta correlaciona-se com a destruição das ligações entre as paredes alveolares e as vias aéreas¹².

Em relação às *paredes alveolares*, o fumo do tabaco causa uma inflamação, predominantemente, de células mononucleares que se correlaciona positivamente com o grau de destruição do parênquima e a perda de tracção elástica pulmonar¹².

A diferença de células encontradas na literatura, ocorre, possivelmente, porque a maioria dos trabalhos avalia, de forma diferente, os três espaços mencionados. A expectoração induzida reflecte o processo inflamatório presente no lúmen das vias aéreas e resulta da combinação de muco brônquico acumulado, muco formado de novo e algum transudado vascular, sendo rica em neutrófilos; o LBA avalia sobretudo o compartimento alveolar e tem geralmente mais macrófagos que o anterior; as biópsias brônquicas reflectem a inflamação das grandes vias aéreas e, em comparação com os anteriores, expressam maior número de linfócitos T, colocando-se como hipótese explicativa a migração mais lenta destas células para o lúmen brônquico em relação às mencionadas anteriormente¹⁵.

STRESS OXIDATIVO

O balanço inapropriado entre oxidantes (Quadro I) e antioxidantes celulares parece ser um mecanismo precoce de lesão na DPOC.

O fumo do tabaco, factor etiológico *major* desta doença, possui uma grande quantidade de oxidantes (cerca de 10^{16} por inalação), mas para além deste, o componente inflamatório também pode libertar oxidantes mantendo o desequilíbrio destes com os seus antagonistas^{16,17}.

O fumo do tabaco tem grandes concentrações de radicais hidroxilo (OH[•]), de peróxido de hidrogénio

(H₂O₂) e altos níveis de óxido nítrico (NO) que ao reagirem com anião superóxido (O₂⁻) originam peroxinitrite e outras radicais peróxido, altamente citotóxicos, que diminuem a capacidade antioxidativa do plasma¹⁶.

Os neutrófilos dos fumadores e doentes com bronquite crónica têm quantidades aumentadas de O₂⁻ e H₂O₂¹⁸ e os macrófagos dos fumadores libertam, "in vitro", maiores quantidades de ferro livre do que os dos não fumadores, permitindo que este tome parte em reacções que geram mais radicais livres OH[•], extremamente lesivas para os tecidos^{16,17}.

O stress oxidativo está assim aumentado nos doentes com DPOC quer pela libertação de oxidantes pelo fumo do tabaco, quer pela produção endógena de espécies reactivas de oxigénio pelos neutrófilos e macrófagos alveolares, e ainda mais durante os períodos de exacerbação¹⁹. As células epiteliais e endoteliais também podem produzir espécies reactivas de oxigénio, embora em menor quantidade que as anteriores¹⁷.

Há inúmeras evidências de stress oxidativo na DPOC: o peróxido de hidrogénio²⁰ e o NO estão aumentados no ar expirado, sobretudo em condições de exacerbação^{21,22} embora tal facto não seja consensual²³.

O stress oxidativo pode originar a formação de isoprostanos a partir do ácido araquidónico, potentes broncoconstritores das vias aéreas humanas, "in vitro". O 8-epiisoprostano F₂α está aumentado nos doentes com DPOC estável, quando comparado com controlos saudáveis, e eleva-se durante as exacerbações da doença^{24,25}.

Nos doentes com DPOC encontra-se também a outra vertente deste desequilíbrio, uma vez que na circulação dos fumadores crónicos existem níveis diminuídos de antioxidantes, e esta diminuição é mais acentuada em fumadores "agudos" e nas exacerbações²⁶. Nestes doentes existe um decréscimo de um importante antioxidante produzido pelas células epiteliais, o glutatião, embora tal facto, para alguns, seja controverso^{17,18}. Os oxidantes libertados oxidam o resíduo de metionina da α₁-AT inactivando

esta antiprotease⁵ contribuindo, ainda mais, para a lesão inflamatória.

Uma vez libertados, os oxidantes podem danificar directamente a elastina e o colagénio da matriz pulmonar e interferir na síntese e reparação da elastina, contribuindo para o desenvolvimento de enfisema. Um dos locais preferenciais de lesão é a membrana celular, sofrendo esta peroxidação lipídica e dano proteico, e que originam produtos que aumentam a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e perpetuam o stress oxidativo sistémico^{16,17,18}.

A lesão dos espaços alveolares será, possivelmente, o primeiro evento lesivo estrutural da DPOC, com aumento da permeabilidade vascular, permitindo o fluxo de células inflamatórias e mediadores, do sangue para o interstício e alvéolo¹⁶.

O stress oxidativo é também o responsável pelo aumento da sequestração de neutrófilos na microcirculação pulmonar de fumadores, quer pela produção de citocinas, quer pela diminuição da deformação destas células, e aumento da expressão de CD18 na sua superfície - um primeiro passo para a adesão endotelial e migração subsequente para o interstício e alvéolo¹⁸. Esta sequestração verifica-se, predominantemente, durante as exacerbações da DPOC.

Activa genes de mediadores pro-inflamatórias como a interleucina 8 (IL-8), o TNF- α e o NO, através de factores de transcrição, como o factor nuclear kB (NF-kB), promovendo o recrutamento celular e manutenção da inflamação^{6,21}.

A combinação das actividades lesivas das células inflamatórias, com as alterações da reparação das vias aéreas e o aumento da carga oxidativa potenciam-se, originando nos pulmões de animais de laboratório lesões mais graves, do que quando isoladas⁵.

CÉLULAS E MEDIADORES

As células epiteliais, os neutrófilos, os macrófagos, os linfócitos T, os eosinófilos, os mastócitos, os

pneumócitos tipo II e os fibroblastos estão envolvidos na resposta às agressões anteriormente referidas. Estas células produzem factores quimiotáticos que mantêm a resposta inflamatória.

Papel do epitélio brônquico

O epitélio brônquico desempenha um papel extremamente importante no início e perpetuação dos mecanismos de defesa pulmonares.

É uma barreira mecânica de defesa que sintetiza e liberta uma grande variedade de mediadores que podem causar activação, diferenciação e recrutamento de células inflamatórias²⁷.

Após a detecção de agentes patogénicos ou irritantes o epitélio induz a expressão de dois tipos de genes: aqueles cujos produtos atacam e eliminam directamente os agentes agressores, e um segundo grupo que conduz à síntese de citocinas que, de forma indirecta, actuam sobre os estímulos nocivos.

Entre os primeiros contam-se os genes produtores de mucina (MUC), uma glicoproteína que não degrada mas captura agentes e partículas patogénicas, e os responsáveis pela síntese de lisozima, lactoferrina e defensinas. Actualmente, existem 9 genes de mucina codificados, que são expressados nas vias aéreas humanas. São considerados como mais importantes na produção de muco o MUC5AC, presente sobretudo nas células caliciformes, o MUC5B, expressada pelas glândulas submucosas, e os MUC4 e MUC8^{28,29}.

Desde os trabalhos de Reid^{30,31} que se demonstrou um aumento do número e tamanho das células produtoras de muco a estímulos nocivos. Sabe-se que na DPOC estas produzem quantidades exageradas de mucina em resposta a agentes agressores e, para além disso, durante os processos de remodelação, que ocorrem nesta patologia, verifica-se a diferenciação das células epiteliais em mucosas - metaplasia celular - e a degradação do colagénio subepitelial, com migração das células epiteliais para baixo, originando novas e maiores glândulas mucosas³².

O fumo do tabaco, um dos agressores já referidos, é capaz de estimular directamente a expressão dos genes da mucina através do receptor do EGF (*epidermal growth factor*)³³ ou, indirectamente, por fenómenos ainda não completamente esclarecidos, mas que parecem envolver a libertação de taquicinas a partir dos nervos sensoriais, por um mecanismo reflexo axónico³⁴. A exposição a poluentes atmosféricos conduz a hipersecreção de muco por aumento da transcrição do gene MUC5AC²⁸.

Outros estímulos como a interleucina-9 (IL-9), a elastase neutrofílica e outras proteases podem estar implicadas no aumento de expressão destes genes²⁸. Esta superprodução de mucina na DPOC, origina diminuição dos batimentos ciliares e estagnação de muco, com propensão para a infecção.

Existem genes que induzem a produção de mediadores pro-inflamatórios pelo epitélio entre os quais: citocinas, NO, endotelinas e metabolitos do ácido araquidónico.

As citocinas produzidas são: o factor quimiotático linfocítico (LCF) e o factor estimulador da colónia granulócito-macrofágica (GM-CSF), que influenciam a migração das células inflamatórias para os locais de lesão e, no caso do GM-CSF, para além de ser quimiotático para neutrófilos e eosinófilos, promove a diferenciação e a sobrevivência das células inflamatórias recrutadas³⁵; e a IL-8, um dos mais potentes factores activadores e quimiotáticos dos neutrófilos, que é sintetizada em grandes quantidades nas vias aéreas³⁶.

O epitélio brônquico também sintetiza e liberta β -quemosinas, como o RANTES (*regulated on activated normal T cell expressed and secreted*) e a proteína quimiotática monocítica 1 (MCP-1) que são potentes factores quimiotáticos, o primeiro para os eosinófilos e o último para monócitos e basófilos²⁷ e ainda interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-11 (IL-11), e o TNF- α , todos eles com efeitos e acções em inúmeras células, envolvendo a activação dos linfócitos B e monócitos e induzindo a síntese de proteínas de fase aguda. A IL-1 β e o TNF- α estimulam a expressão, síntese e libertação de IL-

8, RANTES, da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1 e selectina-E, desempenhando um papel importante na inflamação eosinofílica e neutrofílica^{35,37}.

De referir ainda o TGF- β (*transforming growth factor* β) que é sintetizado e libertado pelas células do epitélio brônquico, pelos macrófagos, eosinófilos e fibroblastos, e tem importantes funções na regulação do crescimento, sinalização e reparação celulares, estando associado a alterações fibróticas do parênquima pulmonar²⁷⁻³⁸.

O óxido nítrico é sintetizado em quantidades excessivas pela enzima óxido nítrico sintetase inductível (iNOS) epitelial (e por outras células constitutivas e inflamatórias) podendo originar e perpetuar a inflamação das vias aéreas e a lesão epitelial^{21,22}.

Na DPOC as endotelinas e os mediadores derivados do metabolismo do ácido araquidónico, como os leucotrienos (LT), induzem quimiotaxia, alterações da permeabilidade e bronco e vasoconstrição por contracção do músculo liso²⁷.

Uma vez mais são os agressores que desencadeiam a cascata inflamatória (Esquema 1).

A exposição a poluentes atmosféricos como o dióxido de nitrogénio (NO₂) determina uma libertação aumentada de LTC₄, IL-8, GM-CSF, e TNF- α que originam atenuação da actividade ciliar, lesão da membrana celular e aumento da permeabilidade vascular³⁹. O ozono aumenta a IL-8, o GM-CSF, o TNF- α e ainda a ICAM-1⁴⁰.

O fumo do tabaco gera múltiplas alterações nas células epiteliais: diminui a migração celular e a ligação das células epiteliais à membrana basal; aumenta a permeabilidade celular epitelial por depleção de antioxidantes como o glutatião, e aumenta a libertação de IL-8, quimiotática para células inflamatórias²⁷. Todas estas alterações são dose-dependentes⁴⁰.

Mills e colaboradores⁴² estudaram os perfis das citocinas IL-8 e TNF- α em fumadores com função pulmonar normal, concluindo que a libertação destes mediadores inflamatórios pelas células epiteliais estava diminuída, por um mecanismo que impedia a progressão da inflamação e evolução para doença. Postula-se assim, que a existência deste mecanismo frenador, que aborta, pela menos parcialmente a resposta inflamatória a um estímulo agressor, é incompleto nos indivíduos com DPOC, conduzindo a níveis aumentados de IL-8 e TNF- α com progressão para inflamação crónica, remodelação das vias aéreas e deterioração progressiva da função pulmonar.

Noutro trabalho⁴³, em que se avaliou a libertação destas citocinas pelas células epiteliais e inflamatórias das vias aéreas, obtiveram-se resultados diferentes: o aumento de IL-8 verificava-se em todos os fumadores, enquanto o TNF- α só estava aumentado em fumadores com função pulmonar diminuída, podendo este último constituir um marcador precoce de DPOC.

Bhowmik et al⁴⁴ estudaram os perfis de IL-6 e IL-8 em períodos de exacerbação da DPOC e constataram a existência de uma correlação positiva entre estas e o número total de células, eosinófilos e linfócitos na expectoração induzida, que eram tanto mais elevados quanto maior o número de exacerbações.

Coloca-se assim como questão se todas estas alterações serão origem ou consequência da patologia. Reconhecerem-se diferenças na forma como as células epiteliais de fumadores com e sem DPOC reagem a estímulos irritantes, podendo as mesmas explicar porque alguns fumadores desenvolvem obstrução e outros não, e prever os que têm maior probabilidade de progredir para DPOC, caso mantenham os seus hábitos tabágicos.

Neutrófilos

A presença aumentada de neutrófilos e a alteração do balanço proteases-antiproteases em fumadores e

na DPOC é conhecida há longa data^{43,45,46}. Desde os anos 60 que se demonstrou a importância do processo inflamatório, através da actividade lesiva do neutrófilo e da deficiência de α_1 -AT na génese da DPOC particularmente do enfisema pulmonar⁴⁶.

O factor quimiotático neutrofílico actualmente considerado como o mais importante é o LTB₄, libertado pelos macrófagos alveolares. Os seus níveis estão aumentados na expectoração induzida de doentes com DPOC⁴⁷.

Os neutrófilos podem amplificar e perpetuar esta resposta através da libertação de elastase que, por sua vez, actuará directamente nos macrófagos promovendo a libertação daquele LT. Por outro lado, os neutrófilos libertam LTB₄ e IL-8 actuando como "feedback" negativo⁴⁸. Assim, esta célula contém um grande número de produtos inflamatórios com capacidade não só de lesar os tecidos mas também de gerar factores quimiotáticos.

Outros factores quimiotáticos estão envolvidos e são: citocinas, das quais se destaca a IL-8^{46,49}, libertada pelas células epiteliais e neutrófilos e aumentada no LBA de fumadores e expectoração induzida de doentes com DPOC, mesmo após a cessação tabágica⁵⁰; os linfócitos T CD8+, com um papel ainda não totalmente esclarecido no recrutamento de neutrófilos; a nicotina que actua como substância quimiotática para estas células; as substâncias oxidativas libertadas pelo tabaco que originam diminuição da deformabilidade dos neutrófilos com maior sequestração destes nos locais inflamatórios⁴⁸.

A lesão neutrofílica pode ocorrer não só por excesso de enzimas destrutivas, dependendo o aparecimento de doença da migração, recrutamento, natureza e persistência da resposta inflamatória neutrofílica, mas também por défice parcial ou total de antiproteases (Esquema 2). Para além da α_1 -AT existem outros inibidores das proteases séricas, como o inibidor da leucoprotease secretória (SLPI) que parece mais eficaz em inibir a proteólise neutrofílica "in vitro" do que a α_1 -AT^{46,51}; a elafina, inibidor específico da elastase, sintetizado pelas células epiteliais em resposta a estímulos inflamatórios⁵²; os

inibidores tissulares das metaloproteases (TIMP)⁵ e as cistatinas, capazes de controlar as proteases cisteínicas, como a catepsina B⁵³.

Estas enzimas inibem a elastase neutrofílica, a catepsina G, a gelatinase B, a colagenase

A elastase neutrofílica tem papéis extremamente importantes: é um dos constituintes *major* da actividade elastolítica pulmonar causando lesão epitelial, hiperplasia das glândulas mucosas, aumento da produção de muco, diminuição dos batimentos ciliares e indução de IL-8 pelas células epiteliais, perpetuando a inflamação⁵⁵. Na DPOC as concentrações de elastase libertada são supra-fisiológicas, e como tal os inibidores específicos não conseguem impedir a lesão tissular uma vez que existe um défice relativo de antiproteases⁵. A lesão é no entanto mais atenuada à periferia dos locais inflamatórios, onde as concentrações de elastase são menores e os seus efeitos contrabalançados pela presença de enzimas protectoras.

A resposta neutrofílica é diferente nos doentes com DPOC comparativamente a controlos saudáveis ou fumadores - os neutrófilos têm uma resposta quimiotática aumentada, maior adesividade e maior capacidade de digerir o tecido conjuntivo, quer na sua forma basal quer activados⁵⁶, devido a uma maior expressão dos seus receptores. O endotélio vascular dos doentes com DPOC expressa maiores quantidades de moléculas de adesão, selectina-E e ICAM-1, sugerindo também a este nível activação e recrutamento neutrofílicos¹⁸.

A inflamação neutrofílica da submucosa correlaciona-se com o número de cigarros fumados e com a limitação dos débitos respiratórios nos doentes com DPOC³⁸ e as concentrações de IL-8 com a redução de FEV₁⁶.

Entre os factores agressores libertados pelos neutrófilos para além de enzimas não nos podemos esquecer de espécies reactivas de oxigénio (referidas anteriormente) e que podem causar lesão, mesmo sem correr migração destas células para os tecidos¹⁸.

neutrofílica, a proteinase 3, e indirectamente a catepsina B, todas elas acumuladas e produzidas pelo neutrófilo e implicadas na degradação do tecido pulmonar^{5,54} (Quadro II).

Macrófagos

Em condições fisiológicas, os macrófagos são a célula *major* de defesa das vias aéreas inferiores.

O fumo do tabaco tem capacidade de recrutar e activar macrófagos, e estes estão aumentados 5 a 10 vezes, para além do normal, em doentes com DPOC¹⁷. Existem autores que os consideram, actualmente, a principal célula lesiva das vias aéreas nesta patologia^{32,57}. Os macrófagos pigmentados alveolares têm sido regularmente apontados como o tipo celular mais precocemente alterado nos jovens fumadores³³.

As citocinas inflamatórias, fragmentos de matriz e outros agentes, têm capacidade de promover a síntese e segregação de várias metaloproteases da matriz (MMP)⁵⁷. As MMPs são um grupo de mais de 20 endopeptidases capazes de degradar e remover todos os componentes da matriz extracelular, e intervir na reparação e remodelação das vias aéreas⁵. Para além dos macrófagos podem ser sintetizadas pelos neutrófilos, eosinófilos e células epiteliais das vias aéreas²⁹. Entre elas destacam-se: a colagenase 1 (MMP-1), a gelatinase B (MMP-9), a matrilisina (MMP-7) e a elastase macrofágica (MMP-12), esta a única exclusivamente presente no macrófago⁵⁷. Ainda não está suficientemente claro se existe predominio de uma MMP na DPOC ou se é o conjunta de várias que está envolvido na fisiopatologia da doença.

A alteração da expressão das MMPs pelo fumo do tabaco, directa ou indirectamente (citocinas, oxidantes e outras enzimas como a elastase neutrofílica), pode conduzir a destruição pulmonar, característica da DPOC, sobretudo no enfisema pulmonar.

Níveis aumentados de MMP-1 e MMP-9 foram detectados no LBA. de doentes com enfisema, e os

macrófagos destes doentes expressam também quantidades aumentadas destas enzimas, sugerindo que estas células podem desempenhar um papel de igual ou maior importância que os neutrófilos⁶.

A prova da relação entre o aumento dos macrófagos e alterações estruturais encontra-se na exposição de ratos ao fumo do tabaco durante longos períodos de tempo, o que origina uma inflamação predominantemente macrofágica com alargamentos dos espaços aéreos, semelhante ao enfisema nos

Para além desta produção enzimática, os macrófagos têm capacidade de libertar: catepsinas (B, H, L, S); espécies reactivas de oxigénio muito lesivas para os tecidos^{5,17}, como referido anteriormente; citocinas pro-inflamatórias como a MCP-1, a proteína inflamatória macrofágica 1 alfa (MIP-1 α) e a proteína inflamatória macrofágica 1 beta (MIP-1 β)⁶⁰. Verificam-se ainda, nos doentes com DPOC, níveis diminuídos de inter-leucina-10 (IL-10), que é uma citocina extremamente potente na diminuição da resposta inflamatória, uma vez que inibe a expressão do TNF- α , IL-8, MMPs e aumenta a expressão de TIMPs e a apoptose neutrofilica⁶¹.

Relação neutrófilos-macrófagos

Um processo particularmente interessante e pivot na patogenia da DPOC consiste na persistência de granulócitos e outros leucócitos nas zonas de inflamação conduzindo a lesões tecidulares crónicas e irreversíveis.

As primeiras células a migrar para os locais de inflamação aguda são os neutrófilos, que libertam factores quimiotáticos responsáveis pela afluxo de monócitos⁶² com posterior diferenciação em macrófagos.

Possivelmente a resolução da inflamação aguda no pulmão, e noutros órgãos, prende-se com a apoptose (morte programada) dos neutrófilos senescentes e intactos no sangue periférico ou tecidos, que ao contrário da necrose (morte não programada), determina a sua rápida remoção pelos

humanos⁵⁸. O fumo do cigarro induz os macrófagos constitutivos a produzirem MMPs, que causam cisão da elastina, originando fragmentos quimiotáticos para os monócitos - *feedback* positivo na perpetuação da inflamação⁵⁷.

Finley e colaboradores⁵⁹ compararam macrófagos de doentes com e sem DPOC concluindo que os primeiros apresentavam níveis aumentados de MMP-I, MMP-9 e elastase macrofágica.

macrófagos, limitando a lesão dos tecidos e resolvendo o processo inflamatório⁶³.

"In vitro" a apoptose limita a inflamação e impede os seus efeitos nefastos através da clearance de células inflamatórias pelos granulócitos. Os macrófagos têm capacidade de fagocitar grandes quantidades de neutrófilos apoptóticos sem que haja rotura destes e extravasamento do seu conteúdo para o meio circundante^{48,63}. No entanto, não é de esperar que os neutrófilos apoptóticos se mantenham inertes por longos períodos, pois está provado "in vitro" que após algumas horas, na ausência de macrófagos no local de inflamação, existe rotura da sua membrana com extravasamento de conteúdo.

Normalmente a fagocitose macrofágica de células opsonizadas ou de neutrófilos em processo de necrose, liberta factores perpetuadores da inflamação como a IL-1 β , o GM-CSF, a IL-8 e o TNF- α . Parecem existir diferentes mecanismos na ingestão macrofágica de células, porque ao fagocitarem os neutrófilos apoptóticos, há um aumento da libertação de factores com actividade supressora da inflamação como o TGF- β , a prostaglandina E2 (PGE2) e o factor de activação plaquetário (PAF)⁶⁴. Existem vários factores que promovem a apoptose neutrofilica como a ciclo-hexamida, o TNF- α e o NO, enquanto outros a reduzem, como sejam o GM-CSF, a hipóxia e os corticosteróides⁴⁸.

Nunca podemos esquecer que todos estes estudos ocorrem em situações obtidas "in vitro" não estando completamente demonstrados "in vivo".

Uma das possibilidades para a persistência de inflamação na DPOC é que exista um controlo

impróprio da apoptose com alteração dos mecanismos que controlam a morte celular e reconhecimento pelos macrófagos da morte das células, tornando-se responsáveis pela persistência da inflamação em DPOC fumadores.

O desequilíbrio pode surgir a vários níveis: podem existir neutrófilos que sofrem processos de necrose primária com efeitos deletérios directos e indirectos ou pode ocorrer um processo de necrose secundária, porque se tornam apoptóticos mas não existe uma clearance rápida e eficaz pelos macrófagos, exacerbando assim a resposta inflamatória. Em qualquer um dos casos existe uma amplificação da resposta inflamatória com inibição ainda mais acentuada do papel protector dos macrófagos originando a libertação de mediadores pro-inflamatórios por múltiplas células, conduzindo a um ciclo vicioso e nefasto⁴⁸.

Se se conseguir, no futuro, a manipulação destas vias, conduzindo todo este processo para uma via benéfica de resolução da situação inflamatória, podemos ter em mão uma arma terapêutica eficaz. Resta saber qual será o papel da apoptose em relação a outras células inflamatórias que estão envolvidas na fisiopatologia da DPOC.

Eosinófilos

Há um aumento das proteínas eosinofílicas na DPOC, que alguns investigadores questionam ser o resultado da aumento total de células inflamatórias, consistindo assim numa reacção inflamatória inespecífica⁶⁵.

Existem no entanto estudos que revelam uma correlação positiva entre o aumento de eosinófilos, os níveis de Ig E e o fumo do tabaco e constituem a base da teoria da atopia e hiperreactividade brônquica na DPOC, que tenta explicar a susceptibilidade de alguns fumadores ao fumo do tabaco⁶⁶. Esta hipótese, designada por "Hipótese Holandesa", especula que a agressão das vias aéreas causa inflamação, que por sua vez origina hiperreactividade brônquica, com progressão para a

remodelação e decréscimo da função pulmonar⁶⁷. Procura fazer uma analogia entre duas doenças inflamatórias, a asma brônquica e a DPOC, não admitindo que o processo inflamatório por si só possa originar uma diminuição do FEV₁.

Múltiplos autores relatam a presença de grandes números de eosinófilos na expectoração e biópsias brônquicas de doentes com DPOC, em situações de exacerbação - a que não é de espantar, uma vez que a maioria destas são devidas a infecções virais e bacterianas. No entanto, a ocorrência de eosinofilia durante as exacerbações não está completamente explicada. À luz dos conhecimentos actuais teríamos de considerar em alguns doentes com DPOC, uma população linfócitos Th2 (*T helper 2*), secretores de IL-4 e IL-5. Coloca-se como hipótese que a estimulação viral (ex: adenovírus), poderia originar um aumento de células CD8+, com produção de um vasto leque de citocinas entre as quais a IL-5³³, importante no recrutamento eosinofílico. No entanto os valores desta citocina, nas exacerbações da DPOC, encontram-se normais⁶⁸.

Outra das diferenças entre os eosinófilos na DPOC, quando comparados com a asma, é que na primeira estas células não desgranulam¹⁰.

Têm também capacidade de produzir MMPs, colagenases e factores de crescimento como TGF- β e o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), pelo que poderão desempenhar um papel importante e ainda não esclarecido, nos processos de remodelação³².

Linfócitos

Pouco se sabe do papel linfócitos T na patogenia da DPOC.

Os linfócitos T CD8+ têm sido encontrados em valores superiores ao normal nos pulmões e sangue periférico de doentes com DPOC provavelmente por aumento da libertação de IL-16 pelas células epiteliais e outras células inflamatórias⁶⁹.

Há autores que encaram o aumento dos linfócitos

T CD8+ como resposta a repetidas infecções virais, que origina dano nos pulmões de fumadores susceptíveis¹².

Em termos estruturais verifica-se que, nos locais de destruição pulmonar, existem números aumentados de macrófagos e linfócitos T citotóxicos CD8+ no parênquima pulmonar e parede das vias aéreas⁷⁰. Existem trabalhos recentes que colocam como hipótese que sejam estas duas células (linfócitos e macrófagos) as responsáveis pela perpetuação da inflamação em doentes com DPOC ex-fumadores, provavelmente por manutenção de libertação de citocinas que se encontram em valores superiores aos normais mesmo após a cessação tabágica⁷¹ embora outros trabalhos apontem para os neutrófilos e para a IL-8, como foi referido anteriormente. Os linfócitos T actuam também causando vasodilatação microvascular, com consequente recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação, via PGI2 e NO, e libertação de quemoquinas pelas células epiteliais, sobretudo IL-8 e MCP-1¹⁵.

Um estudo de De Jong e colaboradores⁷² demonstra que a relação CD4+/CD8+ está invertida nos doentes fumadores com DPOC, e que o aumento dos CD8+ se correlaciona negativamente com a função pulmonar, mas positivamente com os níveis séricos de IgE. Este estudo vem reforçar a hipótese de que a linhagem T e a síntese de IgE poderão ter um papel na patogénese da DPOC. Por outro lado a presença de grandes quantidades de macrófagos alveolares e a sua correlação significativa com os números de CD3+ nos pulmões de fumadores, sugere que os linfócitos Th1 CD4+ estejam envolvidos neste processo inflamatório, por libertação de interferon gama (INF- γ). Os macrófagos activados por sua vez libertam citocinas, como a Il-12, que actua como "feedback" positivo ao nível dos linfócitos T, promovendo a sua diferenciação na subpopulação Th1⁷⁰.

Fibroblastos

Na fase mais precoce, após a lesão tissular, o epitélio e as células inflamatórias das vias aéreas libertam citocinas como o TGF- β , o PDGF, o GM-CSF e o factor de crescimento fibroblástico básico (bFGF) que promovem um aumento da produção de fibroblastos⁷³. Estes têm um papel reparador na matriz pulmonar, migrando para locais de lesão, formando e contraindo a matriz extracelular³². Podem perpetuar a resposta inflamatória quer pela libertação de factores quimiotáticos para os neutrófilos e monócitos, quer pela libertação de MMPs^{32,74}.

A inoculação de elastase neutrofilica, em animais de laboratório, conduz a uma depleção aguda de elastina seguida de um aumento da síntese fibroblástica de matriz extracelular, com uma arquitectura desorganizada⁵. Ocorre deposição acentuada de proteínas, com fibrose das pequenas vias aéreas, característica da bronquite crónica, mas também pode conduzir a uma diminuição da reposição da matriz pelos fibroblastos com progressão para enfisema. A exposição mantida a estímulos exógenos agressores, como o fumo do tabaco, pode originar disfunção destas células⁷³.

Um tipo distinto de fibroblasto, o miofibroblasto, está associado a uma grande produção de colagénio e foi identificado como sendo extremamente importante no desenvolvimento de lesões fibróticas. Liberta MIP-1 α , MCP-I e TGF- β que são factores importantes na síntese de matriz extracelular. O último é o promotor da alteração fenotípica de fibroblastos perivasculares em miofibroblastos. Todos estes mediadores podem também ser libertados pelos eosinófilos, macrófagos e células epiteliais. Existem indícios de que os miofibroblastos estão sujeitos a estímulos apoptóticos e será a alteração destes, que conduz à sua perpetuação nos tecidos, com progressão para fibrose³².

PROCESSOS DE REPARAÇÃO

Os processos de reparação são iniciados como parte integrante da resposta inflamatória com o objectivo de restituir a arquitectura pulmonar normal, o que nem sempre acontece.

Na DPOC as alterações que se verificam são resultantes de destruição pulmonar pela proteólise e stress oxidativo, mas também de respostas reparadoras incompletas ou ineficazes em termos quantitativos e qualitativos nas quais o fibroblasto tem um papel crucial⁷⁵.

Após um estímulo agressor ocorre exsudação de proteínas plasmáticas, para as vias aéreas, que polimerizam e originam uma matriz que forma a base de reparação da lesão. As células epiteliais dos bordos da lesão tornam-se então mais achatadas e migram de forma a cobri-la. Toda a zona sofre uma intensa proliferação e passa a ser constituída por inúmeras células indiferenciadas que posteriormente se diferenciam e se sub-especializam, havendo uma substituição de células serosas por mucosas e células ciliadas por secretoras o que demonstra a plasticidade do epitélio das vias aéreas^{74,76}. Mas estes processos de reparação não são perfeitamente eficazes, a avaliar pela presença de metaplasia das células caliciformes, metaplasia das células mucosas, e fibrose peribronquiolar que caracteriza as vias aéreas dos fumadores com DPOC^{5,10,38}. Podem, inclusive, ser deletérios uma vez que as células epiteliais que migram em resposta à lesão expressam receptores de superfície diferentes das outras células epiteliais, que facilitam a adesão bacteriana ao epitélio respiratório⁷⁷. Tal facto pode justificar o aumento da tendência para as vias aéreas de doentes com DPOC serem colonizadas por agentes patogénicos.

Existem inúmeras células e mediadores envolvidos na remodelação das vias aéreas. A fibronectina é um agente quimiotático das células epiteliais, e pode ser libertada pelas células adjacentes à lesão ou proveniente dos vasos, por exsudação de plasma⁷⁷. Existem estudos que demonstram níveis aumentados de fibronectina no LBA de doentes com DPOC⁷⁴ e de factores como o

IGF-I (*insulin-like growth factor-I*), o PDGF, o EGF e o TGF- β , sendo este último o mais importante, tendo no seu conjunto um papel regulador da reparação epitelial, aumentando a adesão e diminuindo a actividade migratória destas células no local de lesão⁷⁴.

As células epiteliais libertam factores que promovem o recrutamento, proliferação e produção de matriz de colagénio pelos fibroblastos originando também remodelação a nível subepitelial^{7,74}.

Para além dos fibroblastos, os macrófagos alveolares parecem contribuir para a proliferação das células epiteliais das vias aéreas⁷⁴. Produzem várias MMP, como foi referido, que participam nos processos de remodelação da matriz extracelular, facilitando a reepitelização das zonas de lesão, podendo conduzir a alterações da estrutura normal das vias aéreas⁷⁶. Também as células epiteliais ciliadas e as glândulas submucosas das vias aéreas expressam MMP-7 constitutiva (matrilisina) que, em casos de lesão, é sintetizada e libertada em maiores quantidades facilitando a migração e remodelação celulares³².

O fumo do cigarro altera a capacidade das células epiteliais em participar na resposta reparadora e promove a fibrose peribrônquica^{38,78}. "In vitro", este tecido fibrótico contrai-se, via TGF- β libertada pelas células epiteliais^{38,79}, podendo ser o responsável directo pela diminuição do calibre das vias aéreas e limitação funcional "in vivo". Verifica-se um aumento da expressão do TGF- β nas vias aéreas de doentes com bronquite crónica embora esta última observação seja controversa⁷⁴.

O controlo do processo fibrótico e da remodelação das vias aéreas poderá ser uma futura via terapêutica, evitando a queda da função respiratória nestes doentes. Estudos "in vitro" com β 2-agonistas atenuam a contracção da matriz de colagénio fibroblástico⁸⁰. Pelo contrário os corticosteróides aumentam a sua contracção via inibição da PGE2 protectora⁸¹, mas são necessários mais estudos neste campo para avaliar as respostas "in vivo".

CORTICOSTERÓIDES E DPOC

É intrigante a falta de resposta aos corticosteróides sistêmicos ou inalados na DPOC uma vez que se trata de uma doença inflamatória e seria de esperar que ao reduzirmos ou suprimirmos a inflamação das vias aéreas estivéssemos a evitar o decréscimo da função pulmonar. Tal não acontece, porque até há pouco tempo se considerava este processo inflamatório semelhante ao de outras doenças, nomeadamente ao da asma brônquica.

Alguns estudos descrevem uma ligeira eficácia clínica, mas os mecanismos de actuação destes fármacos não estão completamente esclarecidos, o que faz com que existam posições controversas, em relação à sua utilização na DPOC^{82,83}. Os ensaios desenhados para avaliar a eficácia dos corticosteróides na DPOC, quer durante as exacerbações, quer

Ao verificarmos a resposta dos marcadores de inflamação após o uso de corticosteróides na DPOC os resultados são desanimadores. Os corticosteróides inalados e orais não alteram significativamente as contagens de neutrófilos ou citocinas inflamatórias na expectoração induzida⁸⁶. Um trabalho recente de Culpitt e colaboradores⁸⁷ não revelou qualquer benefício dos corticosteróides inalados na melhoria da função pulmonar, na sintomatologia ou na diminuição da percentagem de neutrófilos e níveis de IL-8. Também não se verificaram alterações do balanço proteases-antiproteases, uma vez que os níveis de MMP-1, MMP-9, SLPI e TIMP-1 não foram modificados pela introdução de tratamento.

Os corticosteróides são ineficazes na inflamação neutrofilica, diminuem a apoptose dos neutrófilos e não inibem os níveis elevados de IL-8 e TNF- α ^{29,43}. Existe assim uma resistência natural da doença a estes fármacos. Causam uma diminuição do glutatião intracelular nas células epiteliais das vias aéreas, agravando o stress oxidativo⁸⁸.

Os mediadores inflamatórios modulam o número e afinidade dos receptores dos glucocorticóides nas células brônquicas epiteliais. A inflamação, presente nos fumadores e doentes com DPOC, diminui a capacidade de ligação destes receptores⁸⁹.

Por outro lado a SLPI é aumentada pelos corticosteróides "in vitro"⁹⁰ e estudos recentes revelam que, embora os corticosteróides diminuam a apoptose neutrofilica, têm um papel promotor da clearance destas células dos locais inflamatórios, por aumento da ingestão macrofágica⁹¹.

Mais trabalhos de investigação são necessários para esclarecer a relação entre a inflamação e os corticosteróides e também para descobrir outros anti-inflamatórios

durante os periodos de estabilização, tiveram resultados desanimadores, no que diz respeito a evitarem um decréscimo do FEV₁. Existem no entanto estudos controversos que referem uma melhoria dos sintomas, uma diminuição do número e gravidade das exacerbações e aumento da qualidade de vida²⁹.

Alguns doentes, com diagnóstico reconhecido de DPOC, respondem a esta classe de fármacos. Os últimos estudos apontam para que os doentes que respondem aos corticosteróides sejam aqueles que têm um componente inflamatório eosinofílico importante, e não neutrofilico⁴⁸. Existem trabalhos que demonstram a eficácia dos corticosteróides nas exacerbações da DPOC⁸⁵, possivelmente relacionada com o aumento de eosinófilos nas vias aéreas, resultantes de processo infeccioso.

Os corticosteróides inalados poderão ser relativamente eficazes em cerca de 10% dos doentes com DPOC, mas será que nestes casos não está associada uma asma brônquica?

eficazes (alguns já em estudo como os inibidores da fosfodiesterase 4, a IL-10, os análogos da PGE,) que actuem nas múltiplas vias, diminuindo a globalidade do processo inflamatório.

CONCLUSÕES

Os mecanismos que estão na base da DPOC e desenvolvimento da limitação da função respiratória ainda não estão totalmente esclarecidos. Envolvem uma série de factores agressores e genéticos que promovem o recrutamento de células inflamatórias e originam uma resposta alterada das células estruturais do pulmão, com desequilíbrio do balanço proteases--antiproteases e do balanço oxidantes-antioxidantes.

É extremamente importante identificar os factores que determinam que apenas 10-20% dos fumadores desenvolvam DPOC.

As variações genéticas que permitem que alguns indivíduos sejam susceptíveis aos factores agressores serão certamente investigadas de forma mais profunda nos anos vindouros. A descoberta dos vários polimorfismos dos genes mediadores da inflamação e dos genes antioxidantes, que certamente desempenham um papel fundamental na susceptibilidade ao fumo do tabaco (o principal agressor), irão possibilitar a identificação dos doentes em risco, uma melhor prevenção e um arsenal terapêutico mais eficaz, de forma a contrariar as graves alterações da função respiratória que advêm desta doença.

As futuras terapêuticas na DPOC parecem desenvolver-se em torno da descoberta de novos anti--inflamatórios, pretendendo-se que sejam eficazes na reversão do processo inflamatório inicial, no processo de reparação e contracção do músculo liso e mesmo durante estádios mais avançados, quando a inflamação crónica conduz a processos de deposição de colagénico, remodelação e fibrose, cujo controle se revelou quase infrutífero.

Por ora, o reforço da modificação de estilos de vida com evicção de factores de risco, parece ser um ponto em que se deve continuar a apostar, enquanto não aparecem tratamentos com capacidade de alterar activamente a história natural da doença.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BUIST S. Risk factor classification, Comunicação oral. COPD 2000. Birmingham UK 2000.
- 2 US SURGEON GENERAL. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. DHHS public nº 84 -50205, 1984.
- 3 DEVLIN RB, MCDONNELL WF, MANN R, BECKER S, HOUSE DE, SCHREINEMACHERS D, KOREN HS. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 4: 72-81.
- 4 HOGG JC. Childhood Viral Infection and the pathogenesis of asthma and chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: S26-S28.
- 5 SENIOR RM, SHAPIRO SD. Chronic

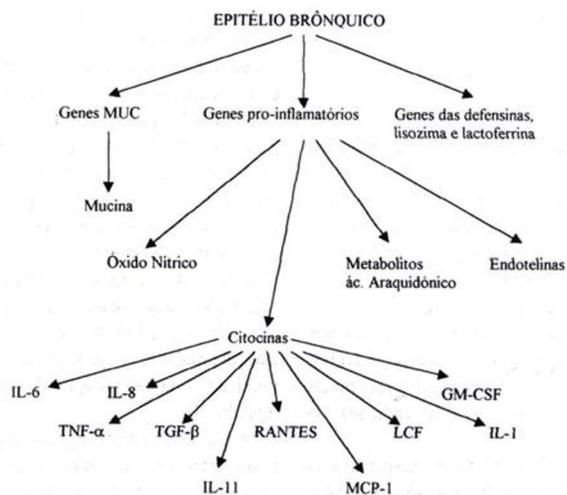
- obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In Fishman "Pulmonary diseases and disorders", 3rd ed McGraw-Hill 1998.
- 6 BARNES PJ. Molecular genetics of COPD. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
 - 7 PARÉ PD, BAI TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 39, 259-263.
 - 8 SANDFORD AJ, WEIR TD, PARE PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380-1391.
 - 9 MULLEN JBM, WRIGHT JL, WIGGS BR, PARÉ PD, HOGG JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J* 1985; 291: 1235-1239.
 - 10 JEFFERY PK. Pathology of asthma and COPD: a synopsis. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 43, 111-118.
 - 11 FINKELSTEIN R, MA H-D, GHEZZO H, WHITTAKER K, FRASER RS, COSIO MG. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit. Care Med* 1995; 152: 267-276.
 - 12 SAETTA M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S17-S20.
 - 13 ANDERSON R, THERON AJ, RICHARDS GA, MYERS MS, RENSBERG AJV. Passive smoking by human sensitises circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 570-574.
 - 14 TURAGO G, DI STEFANO A, MAESTRELLI P et al. Effects of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit. Care Med* 1995; 152: 1262-1267.
 - 15 COSIO M, GUERASSIMOV A. Chronic obstructive pulmonary disease - Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S21-S25.
 - 16 MACNEE W, RAHMAN I. Oxidants and Antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S58-S65.
 - 17 JORRES RA, MAGNUSSEN H. Oxidative stress in COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 131-135.
 - 18 MACNEE W. Neutrophil traffic and COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 124-127.
 - 19 REPINE JE, BAST A, LNAKHORST I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1997; 156: 341-357.
 - 20 DEKHUIJZEN RPN, ABON KKH, DEKKER I, AARTS PHJ, WIELDERS PML, VAN HERWAADEN LA, BAST A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1996; 154: 813-816.
 - 21 KANAZAWA H, SHOJI S, YOSHIKAWA T, HIRATA K, YOSHIKAWA J. Increase production of endogenous nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (10): 1244-1250.
 - 22 AGUSTI AG, VILLAVARDE JM, TOGORES B, BOSCH M. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14 (3): 523-528.
 - 23 RUTGERS SR, VAN-DER-MARK TW, COERS W, MOSHAGE H, TIMENS W, KAUFFMAN HF, KOETER GH, POSTMA DS. Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54 (7): 576- 580.
 - 24 KAWIKOVA I, BARNES PJ, TAKAHASHI T, TADJKARIMI S, YACOUB MH, BELVISI MG. 8-epiprostaglandin F2 α , a novel non-cyclooxygenase derived prostaglandin, is a potent constrictor of guinea-pig and human airways. *Am J Respir Crit. Care Med* 1996; 153: 590-596.
 - 25 PRATICO D, BASILI S, VIERI M,

- CORDOVA C, VIOLIF, FITZGERALD GA. Chronic obstructive pulmonary disease associated with an increase in urinary levels of isoprostane F2 α -III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit. Care Med* 1997; 158: 1709-1714.
- 26 RAHNAN I, MORRISON D, DONALDSON K, MACNEE W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit. Care Med* 1996; 154: 1055-1060.
- 27 MILLS P. Airway epithelial cells, cytokines and pollutants. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S29-S32.
- 28 BASBAUM C, LEMJABBAR H, LONGPHRE M, LI D, GENSCHE E, MCNAMARA N. Control of mucin transcription by diverse injury-induced signalling pathways. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S44-S48.
- 29 BARNES PJ. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S72-S79.
- 30 REID L. An experimental study of hypersecretion of mucus in the bronchial tree. *Br J Exp Pathol* 1963; 44: 437-445.
- 31 COLES SJ, LEVINE LR, REID L. Hypersecretion of mucus glycoproteins in rat airways induced by tobacco smoke. *Am J Pathol* 1979; 94: 459-471.
- 32 BUSSE W, ELIAS J, SHEPPARD D, BANKS-SCHLEGEL S. Airway remodelling and repair. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: 1035-1042.
- 33 JEFFEERY PK. Inflammation in Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit. Care Med* 1999; 160: S3-S4.
- 34 KUO H, BARNES PJ, ROGERS DF. Cigarette smoke-induced airway goblet cell secretion: dose dependent differential nerve activation. *Am J Physiol* 1992; 7: L161-L167.
- 35 BORISH L, ROSENWASSER LJ. Update on cytokines. *J Allergy Clin. Immunol* 1996; 97: 719-734.
- 36 BAGGIOLINI M. Neutrophil activation and the role of interleukin-8 and related cytokines. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 196-199.
- 37 LEVINE SJ. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Invest Med* 1995; 43: 241-249.
- 38 CHANEZ P, VIGNOLA AM, BOUSQUET J. Remodelling of the airways in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 142-145.
- 39 DEVALIA JL, SAPSFORD RJ, CUNDELL DR, RUSZNAK C, CAMPBELL AM, DAVIES RJ. Human bronchial epithelial cell dysfunction following in vitro exposure to nitrogen dioxide. *Eur Respir J* 1993; 6: 1308-1316.
- 40 RUSZNAK C, DEVALIA JL, SAPSFORD RJ, DAVIES RJ. Ozone-induced mediator release from human epithelial bronchial cells in vitro and the influence of nedocromil sodium. *Eur Respir J* 1996; 9: 2298-2305.
- 41 SUN W, WU R, LAST JA. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on a human tracheobronchial epithelial cell line. *Toxicology* 1995; 100: 163-174.
- 42 MILLS PR, RUSZNAK C, SAPSFORD RJ, DEVALIA JL, DAVIES RJ. Cigarette smoke induced IL-8 and TNF α from cultured human bronchial epithelial cells of non-smokers, smokers with normal pulmonary function and patients with COPD. *Thorax* 1998; 53: A58.
- 43 KEATINGS VM, BARNES PJ. Comparison of inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and controls. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 146-150.
- 44 BHOWMIK A, SEEMUNGAL TA, SAPSFORD RJ, WEDZICHA JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55 (2): 114-120.
- 45 HUNNINGHAKE GW, CRYSTAL RG. Cigarette smoking and lung destruction: accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis*

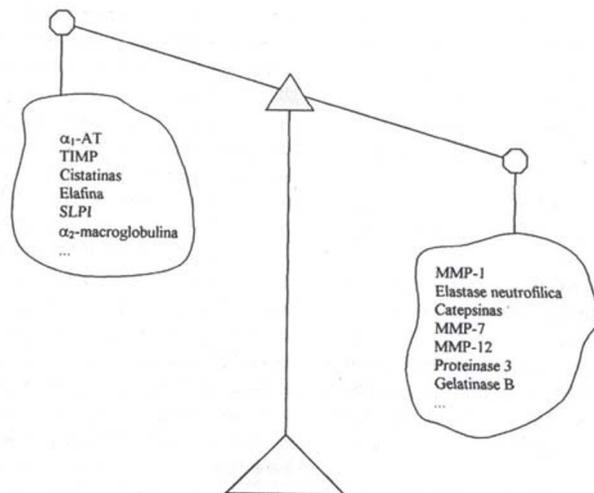
- 1983; 8: 833-838.
- 46 STOCKLEY RA. New perspectives on the protease/ antiprotease balance. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 128-130.
- 47 ZAKRZEWSKI JT, BARNES NC, COSTELLO JF, PIPER PJ. Lipid mediators in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 779-782.
- 48 HASLETT C. Granulocyte Apoptosis and Its Role in the Resolution and Control of Lung Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S5-S11.
- 49 LUSTER AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
- 50 KEATINGS VM, COLLINS PD, SCOTT DM, BARNES PJ. Differences in interleukin factor-8 and tumour necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 530-534.
- 51 LLEWELLYN JONES CG, LOMAS DA, STOCKLEY RA. Potential role of recombinant secretory leucoprotease inhibitor in the prevention of neutrophil mediated matrix degradation. *Thorax* 1994; 49: 567-572.
- 52 SALLENAVE JM, SHULNANN J, CROSSLEY J, JORDANA M, GAULDIE J. Regulation of secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) and elastase-specific inhibitor (ESI/elafin) in human airway epithelial cells by cytokines and neutrophilic enzymes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 733-741.
- 53 STOCKLEY RA. Cellular mechanisms in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1996; 6, 39: 264-269.
- 54 STOCKLEY RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S49-S52.
- 55 BARNES PJ. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S72-79.
- 56 BURNETT D, HAMBA A, HILL SL, STOCKLEY RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet* 1987; 11: 1043-1046.
- 57 SHAPIRO DS. The Macrophage in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S29-S32.
- 58 HAUTAMAKI RD, KOBAYASHI DK, SENIOR RM, SHAPIRO SD. Macrophage elastase is required for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277: 2002-2004.
- 59 FINLEY GA, O'DRISCOLL RL, RUSSELL KJ, D'ARCY EM, MASTERSON JB, FITZGERALD MX, O'CONNOR CM. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 240-247.
- 60 CAPELLI A, DI STEFANO A, GNEMMI I, BALBO P, CERUTTI CG, BALBI B, LUSUARDI M, DORMER CF. Increased MCP-1 and MIP-1 beta in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitics. *Eur Respir J* 1999; 14: 160-165.
- 61 TAKANASHI S, NASEGAWA Y, KANEHIRA Y, YAMAMOTO K, FUJIMOTO K, SATOH K, OKAMURA K. Interleukin 10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur Respir J* 1999; 14 (2): 309-314.
- 62 DAHERTY DE, WORTHEN GS, HASLETT C, HENSON PM. Monocyte accumulation at acutely inflamed sites in the rabbit lung is dependent upon initial neutrophil accumulation. *Lab Invest* 1988; 59: 200-213.
- 63 COX G, CROSSLEY J, XING Z. Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 232-237.
- 64 FADOK VA, BRATTON DL, KONOWAL A, FREED PW, WESTEOTT JY, HENSON PM. Macrophages that have ingested

- apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE2 and PAF. *J Clin Invest* 1998; 90: 1513-1522.
- 65 HARGREAVE FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S53-S57.
- 66 POSTMA DS, RIJCKEN B. The role of atopy and hyperresponsiveness in the development of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 159-162.
- 67 RENNARD SI. COPD: Overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* 1998; 113: S235-S241.
- 68 SAETTA M. Central inflammation in the development of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 43, 109-110.
- 69 MARTTI L, QVARFORDT I, RIISE GC, BENGT AA, LARSSON S, LINDÉN A. Increased levels of interleukin-16 in the airways of tobacco smokers: relationship with peripheral blood T lymphocytes. *Thorax* 1999; 54: 911-916.
- 70 KEMENY DM, VYASB, VUKMALIOVIC-STEJIC M, THOMAS M, NOBLE A, LOH LC, O'CONNOR BJ. CD8+ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S33-S37.
- 71 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. *Thorax* 2000; 55 (1): 12-18.
- 72 DE JONG JW, VAN DER BELT-GRITTER B, KOETER GH, POSTMA DS. Peripheral blood lymphocytes cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* 1997; 91: 67-76.
- 73 TIMENS W, COERS W, VAN STRAATEN JFM, POSTMA DS. Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-mediated defective tissue repair in the pathogenesis of emphysema? *Eur Respir Rev* 1997; 7: 43, 119-123.
- 74 RENNARD SI. Inflammation and repair processes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S12-S16.
- 75 NIEWOEHNER DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In Baum C L, Crapo JD, Celli BR, Kanner JB editors. *Textbook of Pulmonary Diseases*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998; 823-842.
- 76 PUCHELLE E, ZAHM J-M, TOURNIER J-M, DE BENTZMANN S. Airway epithelial injury and repair. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 43: 136-141.
- 77 RENNARD S. Pathophysiological mechanisms of COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7, 45: 206-210.
- 78 CANTRAL DE, SISSON JH, VEYS T, RENNARD SI, SPURZEM JR. Effects of cigarette smoke extract on bovine bronchial epithelial cell attachment and migration. *Am J Physiol* 1995; 268: L723-L728.
- 79 MIO T, LIU X, ADACHI Y, STRIZ I, SKOLD CM, ROMBERGER DJ, SPURZEM JR, ILLIG MG, ERTL RF, RENNARD SF. Human bronchial epithelial cells modulate collagen gel contraction by fibroblasts. *Am J Physiol* 1998; 274: L119-L126.
- 80 MIO T, ADACHI Y, CARNEVALI S, ROMBERGER DJ, SPURZEM JR, RENNARD SF. B-adrenergic agonists attenuate fibroblast-mediated contraction of released collagen gels. *Am J Physiol* 1996; 270: L829-L835.
- 81 SKOLD CM, LIU X, ZHU YK, UMINO T, TAKIGAWA K, OHKUNI Y, ERTL RF, SPUNEM JR, SPURZEM DJ, ROMBERGER DJ, BRATTSAND R, RENNARD SI. Glucocorticoids augment fibroblast mediated contraction of collagen gels by inhibition of endogenous PGE production *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 249-258.
- 82 CALVERLEY PMA. Inhaled corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J*

- Respir Crit Care Med 2000; 161: 341-342.
- 83 BARNES PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 342-344.
- 84 FUJIMOTO K, KUBO K, YAMAMOTO H, YAMAGUCHI S, MATSUZAWA Y. Eosinophilic inflammation in the airway, is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115 (3): 697-702.
- 85 THOMPSON WH, NIELSON CP, CAN^RALLTO P, CHARAN NB, CROWLEY JJ. Controlled trial of oral-prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
- 86 KEATINGS VM, JATAKANON A, WORSDELL YM, BARNES PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory inducers in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542-548.
- 87 CULPITT SV, MAZIAK W, LOUKIDIS S, NIGHTINGALE JA, MATTHEWS JL, BARNES PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1635-1639.
- 88 RAHMAN I, ANTONICELLI F, MACNEE W. Molecular mechanisms of the regulation of glutathione synthesis by tumor necrosis factor- α and dexamethasone in human alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 5088-5096.
- 89 VERHEGGEN MM, ADRIAANSEN-SOETING PW, BERREVOETS CA, VAN-HAL PT, BRINKMANN AO, HOOGSTEDEN HC, VERSNEL MA. Glucocorticoid receptor expression in human bronchial epithelial cells: effects of snoking and COPD. *Mediators-Inflamm.* 1998; 7 (4): 275-281.
- 90 SALLENAVE JM, SHULMANN J, CROSSLEY J, JORDANA M, GAULDIE J. Regulation of secretory leukocyte proteinase inhibitor (SLPI) and elastase-specific inhibitor (ESI/elafin) in human airway epithelial cells by cytokines and neutrophilic enzymes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 733-741.
- 91 LIU Y, COUSIN JM, HUGHES J, VAN DAMME J, SECKEL JR, HASLETT C, DRANSFIELD I, SAVILL J, ROSSI AG. Glucocorticoids promote non-phlogistic phagocytosis of apoptotic leukocytes *J Immunol* 1999; 162: 3639-3646.



Esquema 1 - Contributo do epitélio brônquico para o processo inflamatório na patogenia da DPOC. IL-6 (interleucina 6); IL-8 (interleucina 8); TNF- α (factor de necrose tumoral alfa); TGF- β (*transforming growth factor* β); IL-11 (interleucina 11); RANTES (*regulated on activated normal T cell expressed and secreted*); MCP-1 (proteína quimiotática monocítica 1); LCF (factor quimiotático linfocítico); GM-CSF (factor estimulador da colónia granulócito-macrofágica); IL-1 (interleucina 1)



Esquema 2 - Desequilíbrio entre proteases e antiproteases. TIMP (inibidores tissulares das metaloproteases); SLPI (inibidor da leucoprotease secretória); α_1 -AT (alfa-1-antitripsina); MMP (metaloprotease da matriz)

QUADRO I

Oxidantes e espécies reactivas de oxigénio relacionadas

Oxidantes e espécies reactivas	Símbolo químico
Ani_o superóxido	O_2^-
Radical peridroxilo	HO_2
Peróxido de hidrogénio	H_2O_2
Radical hidroxilo	OH^-
Radicais peroxilo	R-OO
Hidroxiperóxidos	R-OOH

Adaptado de Jorres¹⁷

QUADRO II

Enzimas lesivas da elastina presentes no par_nquima pulmonar e seus locais de produção

Enzima	Massa molecular (Kda)	Origem celular
<i>Elastase</i>	27-31	Neutrófilos Monócitos*
<i>Proteinase 3</i>	28-34	Neutrófilos Monócitos*
<i>Catepsina G</i>	27-32	Neutrófilos Monócitos* Mastócitos*
<i>Gelatinase B</i>	92-95	Macrófagos Neutrófilos Eosinófilos
<i>Metaloelastase</i>	54	Macrófagos
<i>Catepsina L</i>	29	Macrófagos
<i>Catepsina S</i>	28	Macrófagos

* Células de menor produção. Adaptado de⁵