

J Hogg  
F Chu  
S Utokaparch  
R Woods  
W Elliott  
L Buzatu  
R Cherniack  
R Rogers  
F Sciurba  
H Coxson  
P Paré

## Características da obstrução das pequenas vias aéreas na DPOC

### *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*

A definição de DPOC da Iniciativa GOLD refere que a doença é devida à longa exposição a gases e partículas tóxicas, nomeadamente ao tabaco.

Esta exposição condiciona uma resposta inflamatória brônquica e pulmonar (e sistémica), de que alguns aspectos são conhecidos, mas muitos desconhecidos.

O GOLD classifica a gravidade da doença baseada na obstrução avaliada pelo FEV1.

A relação entre o estadiamento de gravidade da doença pelo FEV1 e a evolução das características inflamatórias pulmonares, nomeadamente ao nível das pequenas vias aéreas, é objectivo deste estudo, assim como caracterizar a resposta imunitária inflamatória (defesas pulmonares inatas e imunitárias adaptativas) desencadeada pela exposição tóxica.

#### Resumo

Foram estudados 159 doentes, estratificados pelos 5 graus de gravidade do GOLD, provindo de 2 grupos: um grupo de doentes submetidos a ressecção de tumores pulmonares periféricos (100 doentes) e outro (59 doentes), mais grave, que participou no *National Emphysema Treatment Trial* (NETT).

Para além do FEV1, as pequenas vias aéreas (PVA) inferiores a 2 mm foram estudadas em termos de: área luminal máxima, conteúdo luminal, espessura da parede do brônquio, número de vias aéreas inflamadas

e suas características (infiltração de neutrófilos, macrófagos, eosinófilos e linfócitos B e CD4 e CD8) e número de cada grupo celular (e presença de folículos linfóides).

A idade média foi de 63 a 67 anos, e 39 doentes estavam no estágio 0 e I, 22 no estágio II, 16 no III e 43 no IV.

Em termos de exposição ao tabaco, os doentes tinham entre 40 e 67 UMA, e nos estádios III e IV não havia fumadores activos e tinham cessado há 9 anos.

A exposição a corticóides pré-operatório foi

fundamentalmente verificada no estágio IV (33 no total de 43 doentes).

O número de PVA analisadas foi igual em todos os grupos, assim o comprimento da membrana basal. Foi encontrada uma correlação significativa entre o estadiamento GOLD (FEV1) e o conteúdo luminal, mas essa correlação foi ainda mais significativa com a espessura brônquica total (e também com os compartimentos epitélio, lâmina própria, músculo liso e adventícia, sem diferenças entre eles).

O número de vias aéreas com infiltrados inflamatórios e o número de cada tipo de célula inflamatória aumentou com a gravidade por estágio. No entanto, nos estádios III e IV houve um número muito mais elevado de linfócitos B, CD8 e de folículos linfóides. A análise multivariável revelou que a espessura da parede brônquica foi a que teve a correlação mais forte com a progressão da DPOC.

Na discussão são referidos os seguintes aspectos:

- a espessura da parede brônquica é a característica patológica mais associada à progressão da doença, seja por um processo de reparação ou de remodelação
- o conteúdo luminal (exsudado inflamatório), o nº de PVA inflamadas e o número de células teve uma associação significativa, mas mais fraca, com a progressão da doença

- a presença de muco a ocluir as PVA revela que o processo de hipersecreção característico da bronquite crónica também existe nas PVA. Mas dados de outros estudos apontam para que o processo inflamatório possa ser independente nas grandes e nas pequenas vias e para que a progressão da DPOC (FEV1) seja independente da presença de bronquite crónica.

- a presença progressivamente aumentada sobretudo de linfócitos B e CD8 (e a associação com folículos linfóides) com a gravidade da doença (estádios III e IV), e não de outros tipos celulares, pode ter a ver com um maior tempo de cessação tabágica e maior exposição a corticóides. Estes aspectos celulares e a presença organizada de folículos linfóides pode estar associada à colonização e infecção bacteriana característica dos graus mais avançados da DPOC.

- o aumento da espessura mais superficial à camada muscular (epitelial e sub-epitelial) pode explicar por que é que a presença de hiperreactividade brônquica é um dos melhores preditores do declínio acelerado do FEV1.

- a presença aumentada de tecido conjuntivo (fibrose) subepitelial e na adventícia pode contribuir para a obstrução fixa e impedir que as PVA abram adequadamente na inspiração.

### Comentários

Este estudo vem juntar-se ao “pequeno” conjunto de estudos fundamentais que têm feito progredir o conhecimento em medicina e em particular na área da DPOC.

Fundamental para qualquer pneumologista. Hogg vem, 36 anos depois, de novo revolucionar o conhecimento na DPOC.

O comentário principal a este estudo é que leiam e releiam.

Mas, se me é possível acrescentar algo, saliento:

- este estudo vem validar os critérios e a estratificação de gravidade da DPOC pelo FEV1, definida em 5 estádios pelo GOLD.

Os dados patológicos descritos e a sua correlação com o FEV1 mostram que o FEV1 é um excelente marcador dos processos patológicos pulmonares que

ocorrem e acompanham a progressão da doença. Se com o FEV1 não conseguimos explicar bem todo o quadro respiratório e sistémico na DPOC, é com o FEV1 que temos uma “janela” para “ver” o processo patológico evolutivo pulmonar.

- os dados patológicos deste estudo permitem compreender e explicar vários fenómenos funcionais: obstrução fixa, diminuição da capacidade inspiratória, hiperreactividade brônquica. A patologia e a fisiopatologia “reencontradas”.
- este avanço no conhecimento das características inflamatórias da DPOC, e em particular o papel das pequenas vias aéreas, vai ter implicações nas estratégias de prevenção da evolução e no tratamento da DPOC (corticóides inalados?).
- a maior gravidade e diferente expressão inflamatória nos estádios III e IV pode ajudar a compreender o papel da colonização e da infecção bacteriana (antibióte-  
rapia?), assim como dos efeitos sistémicos (hipótese de doença auto-imune de Agusti ou doença inflamatória sistémica baseada no processo imunológico brônquico?).
- para o futuro, a perspectiva de serem encontradas intervenções que modelem este processo imunológico específico e que possam travar a deposição de colagénio na parede brônquica (imunossuppressores?)

### Mensagem

- Um marco no conhecimento da DPOC. Fundamental para qualquer pneumologista.
- Validação da estratificação de gravidade da DPOC pelo FEV1 (GOLD)
- O FEV1 correlaciona-se com o grau de espessura da parede das pequenas vias aéreas, isto é, com a gravidade patológica e a evolução da DPOC.
- A progressão da DPOC está associada a uma resposta inflamatória nas pequenas vias aéreas aumentada, que nos estádios III e IV tem características especiais com número aumentado de linfócitos B e formação de folículos linfóides.
- Com estes novos conhecimentos é necessária uma reflexão sobre o papel da antibioterapia e dos corticóides na evolução e no tratamento da DPOC.

**O FEV<sub>1</sub> é um excelente marcador dos processos patológicos pulmonares que ocorrem e acompanham a progressão da doença**

### Bibliografia

- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med 1968;278:1355-60.
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med 2003;348:2059-73.
- A Agustí, W MacNee, K Donaldson and M Cosio Hypothesis: Does COPD have an autoimmune component? Thorax 2003;58;832-834
- P Barnes. Small Airways in COPD. N Engl J Med 2004; 350 (26): 2635

João Cardoso  
05.02.15