

T S Lapperre
D S Postma
M M E Gosman
J B Snoeck-Stroband
N H T ten Hacken
P S Hiemstra
W Timens
P J Sterk
T Mauad
on behalf of the GLUCOLD Study Group

Relação entre a duração da cessação tabágica e a inflamação brônquica na DPOC

Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD

Existe hoje evidência clínica e científica de que na DPOC o declínio da função pulmonar, evolução, curso da doença e mortalidade podem ser modificados pela cessação tabágica.

No entanto, recentemente tem sido demonstrado que o processo inflamatório associado à exposição tabágica persiste

longos anos após a cessação tabágica, pelo menos num grupo de doentes.

O objectivo deste trabalho, transversal, foi de estudar se a inflamação brônquica em doentes com DPOC é diferente entre fumadores activos e ex-fumadores, e se essa diferença é influenciada pela duração da cessação tabágica

Resumo

Foram estudados 114 doentes (99 homens) com DPOC, com uma idade média de 62 anos, carga tabágica de 42 UMA e duração de exposição de 44 anos, todos fumadores ou ex-fumadores (42 doentes, critério de ex-fumador > 1 mês de cessação, mediana de 3,5 anos).

No grupo dos fumadores 56% apresentavam queixas compatíveis com bronquite crónica (não é referida a dispneia), enquanto só 31% as referiam no grupo dos ex-fumadores.

Foram incluídos doentes com FEV1 > 1,3 L e > 20% de referência. Assim todos os doentes estavam

nos estádios II e III GOLD, os fumadores com FEV1 pós-BD de 63,3%, reversibilidade de 6,9% e KCO de 73% e os ex-fumadores com FEV1 pós-BD de 62,5%, reversibilidade 6,8% e KCO de 80%.

Os doentes incluídos não podiam ter feito um curso de corticóides orais nos 3 meses anteriores ou tratamento regular de corticóides inalados ou orais nos 6 meses anteriores.

O estudo da inflamação consistiu na colheita de 4 fragmentos de biópsia brônquica das carinas dos segmentos dos lobos inferiores (em cada doente só retiradas do mesmo lado, alternando o direito e esquerdo por doente). Nos fragmentos estudados foram analisadas a presença de plasmócitos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos e linfócitos

Thorax 2006;61:115 – 121

CD4 e CD8 (CD3 – total).

Dos resultados salienta-se:

- Fumadores *vs* ex-fumadores:

Os ex-fumadores tinham mais plasmócitos, CD3 e CD4 do que os fumadores. Não existiram diferenças nas outras células inflamatórias. Após ajustamento para género, idade e obstrução (FEV1/IVC) os resultados mantiveram-se.

- Duração da cessação tabágica:

Foram encontradas diferenças significativas para CD4, CD8 e relação CD8/CD3 entre fumadores e ex-fumadores (de curta e longa duração).

Os ex-fumadores de curta duração tinham CD4 e CD8 mais elevados que os fumadores.

Em contraste, os ex-fumadores de longa duração tinham menos CD8 que os de curta duração, menor CD8/CD3 que ex-fumadores de curta duração e fumadores e níveis mais altos de plasmócitos que os fumadores.

- Correlação entre duração de exposição e inflamação

A duração da cessação tabágica estava associada a valores mais altos de CD3, CD4, plasmócitos, e uma tendência para mais alto CD4/CD8.

Excluindo os fumadores, a maior duração de cessação tabágica estava associada a CD8/CD3 mais baixo e tendência para plasmócitos mais altos. O

valor de UMA estava inversamente correlacionado com os níveis de plasmócitos.

Na discussão, os autores salientam que este será o 1º estudo a avaliar e comparar a inflamação brônquica em fumadores *versus* ex-fumadores, e se o tipo da inflamação terá relação com o tempo de cessação tabágica.

Fica demonstrada a persistência de inflamação, num grupo de doentes com DPOC ex-fumadores, aproximando-se o perfil inflamatório, após a cessação tabágica superior a 3,5 anos, da reversão do estado de imunossupressão, isto é, com aumento de CD4 e CD8 inicialmente e posteriormente descida de CD8 e aumento dos plasmócitos.

Esta inflamação persistente na DPOC após a cessação tabágica sugere a presença de estímulos persistentes que actuam independentemente do fumo do tabaco.

Várias explicações têm sido referidas na literatura como, a colonização crónica por vírus ou bactérias, alteração do balanço de mecanismos endógenos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios auto-perpetuantes desencadeados pelo tabaco, fenómenos do tipo auto-imune ou ainda a persistência de apoptose das células epiteliais que pode ser o estímulo indutor de persistência da inflamação.

Comentários

Existe evidência clínica e científica de que a cessação tabágica resulta numa redução dos sintomas respiratórios, do declínio da queda do FEV1 e da hiperreactividade brônquica.

O estudo fundamental de Hogg em 2004 veio a demonstrar que em doentes nos estádios III e IV GOLD, ex-fumadores há mais de 7 anos, existe um processo inflamatório persistente, essencialmente

por neutrófilos, macrófagos, linfócitos B e folículos linfóides, comparativamente a estádios menos graves e com um tempo livre de exposição ao tabaco inferior.

Este fenómeno inflamatório persistente e as suas características têm uma relação fraca com o marcador de gravidade que utilizamos – o FEV1, estando este mais influenciado pela remodelação e fibrose das vias aéreas assim como pela presença de enfisema.

No entanto, parece claro que a detecção precoce da inflamação associada ao tabaco em doentes com DPOC é fundamental, sendo necessário e urgente “descobrir” o marcador simples e fiável dessa inflamação.

Se a clínica é tardia como marcador de gravidade da DPOC, se o FEV1 pode ocultar nos estádios menos graves (como é o caso deste estudo), este processo inflamatório, mesmo em ex-fumadores (será preciso esperar 3,5 anos pela redução da inflamação após a cessação tabágica?), que método poderemos utilizar?

O rastreio espirométrico a indivíduos com exposição tabágica significativa e só apenas acima dos 40 anos será adequado para alterar a expectativa da morbilidade e mortalidade crescentes nos próximos anos?

Se, por hipótese, hoje, em todo o mundo, todos os fumadores deixassem de fumar, quanto tempo teríamos de esperar para conseguir o controlo ideal da DPOC?

Muitas dúvidas e muitas perguntas de difícil resposta.

Como é clássico afirmar, mais estudos são necessários, em especial de forma longitudinal.

Mas, na nossa clínica diária, os nossos doentes precisam de respostas e de tratamento, e é necessária mas não suficiente a cessação tabágica

Os recentes estudos farmacológicos com corticóides inalados (isolados ou associados a B2 de longa duração) parecem demonstrar que a sua utilização reduz o declínio funcional, a frequência e gravidade das exacerbações e a mortalidade. Por alteração do processo inflamatório descrito neste estudo? Também existem

estudos recentes com biópsias que parecem demonstrar que o seu efeito se verifica através destes mecanismos inflamatórios. Como consequência destas considerações, será que os actuais critérios de gravidade GOLD estão adaptados a estes novos conhecimentos?

E a estratificação terapêutica que só recomenda o uso de corticóides inalados a partir do estágio GOLD III e com exacerbações frequentes?

Mensagem

- A presença de inflamação brônquica nos estádios II e III GOLD fica mais uma vez demonstrada neste estudo, mesmo em ex-fumadores.
- A inflamação brônquica, isto é, o número de linfócitos T CD8 e plasmócitos está relacionado com a duração da cessação tabágica
- Esta inflamação persiste vários anos após a cessação tabágica, evoluindo o perfil de imunossupressão, característico dos fumadores e ex-fumadores recentes, para um perfil mais normalizado e que é mais evidente a partir dos 3,5 anos de cessação tabágica.

Bibliografia

Hogg JC, Chu F, Utokparch S, *et al.* The nature of small airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-53.

Hogg JC. Why does airway inflammation persist after the smoking stops? *Thorax* 2006;61:96-97.

João Cardoso

06.05.12