

## A metaplasia escamosa em dpoC: uma revisão sistemática

### Squamous metaplasia in copd: a systematic review

DOI: 10.46919/archv5n1-037

Recebimento dos originais: 02/02/2024

Aceitação para publicação: 11/03/2024

#### **Daniela Sasso Pasquini**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Positivo (UP)

Endereço: R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Curitiba-PR

E-mail: pasquini.dani@gmail.com

#### **Isabella Vieira Laporte Ambrozewicz**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Positivo (UP)

Endereço: R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Curitiba-PR

E-mail: bellalaporte02@gmail.com

#### **Sofia Garcia Santana**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Positivo (UP)

Endereço: R. Professor Pedro Viriato Parigot de Souza, 5300, Curitiba-PR

E-mail: sofia.santanaa13@gmail.com

#### **RESUMO**

**Introdução:** A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por uma obstrução persistente do fluxo de ar nos pulmões e tem o tabagismo como principal agente etiológico. Entre as alterações do tecido pulmonar que ocorrem na doença, se destaca a metaplasia escamosa, remodelamento tecidual a partir de estímulos externos, que pode causar carcinoma brônquico. **Objetivo:** demonstrar aspectos e características da metaplasia escamosa na DPOC. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Pubmed, MedLine e Cochrane Library utilizando os descritores: "(("metaplasia"[MeSH Terms] OR metaplasia[Text Word]) AND ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR COPD[Text Word]))", "(Squamous Metaplasia AND COPD)", "(Smokers AND COPD)". Foram excluídos artigos irrelevantes e que não foram publicados nos últimos 10 anos. **Resultado:** A metaplasia escamosa em DPOC ocorre a partir da troca do tecido epitelial pseudoestratificado por escamoso, pela exposição aos gases do tabaco. Além disso, ocorre aumento de eosinófilos e em média 60% dos pacientes com DPOC apresentam esse tipo de metaplasia. Foi analisado também que a fumaça do cigarro influencia no desenvolvimento de carcinomas brônquicos. **Conclusão:** Na DPOC ocorre substituição de epitélio pseudoestratificado por escamoso, aumento da metaplasia escamosa e expressão de marcadores de carcionogênese. A escassez de estudos sobre esse fenômeno é preocupante, especialmente considerando que a maioria dos pacientes são fumantes. Mais pesquisas são necessárias para entender e tratar melhor essa condição prevalente.

**Palavras-chave:** células escamosas, carcinoma brônquico, DPOC, fumantes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by persistent obstruction of air flow in the lungs and has smoking as the main etiological agent. Among the changes in lung tissue that occur in the disease, squamous metaplasia stands out, tissue remodeling resulting from external stimuli, which can cause bronchial carcinoma. **Objective:** to demonstrate aspects and characteristics of squamous metaplasia in COPD. **Method:** A systematic review was carried out in the Pubmed, MedLine and Cochrane Library databases using the descriptors: "(("metaplasia"[MeSH Terms] OR metaplasia[Text Word]) AND ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms ] OR COPD[Text Word]))", "(Squamous Metaplasia AND COPD)", "(Smokers AND COPD)". Irrelevant articles and those that had not been published in the last 10 years were excluded. **Result:** Squamous metaplasia in COPD occurs from the exchange of pseudostratified epithelial tissue for squamous epithelial tissue, due to exposure to tobacco gases. Furthermore, there is an increase in eosinophils and on average 60% of patients with COPD present this type of metaplasia. It was also analyzed that cigarette smoke influences the development of bronchial carcinomas. **Conclusion:** In COPD, there is replacement of pseudostratified epithelium by squamous epithelium, increased squamous metaplasia and expression of carconogenesis markers. The scarcity of studies on this phenomenon is worrying, especially considering that the majority of patients are smokers. More research is needed to better understand and treat this prevalent condition.

**Keywords:** squamous cell, bronchial carcinoma, COPD, smokers

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é a limitação ampla do fluxo aéreo. Sendo irreversível e progressiva, a doença é associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a fatores ambientais, como partículas e gases nocivos. Desse modo, o tabagismo se mostra como o principal agente etiológico do DPOC, e é considerado como fator primário ao desenvolvimento de enfisema e de bronquite crônica.

A partir da exposição a substâncias nocivas, o sistema respiratório reage com uma resposta inflamatória, realizando diversas modificações nos tecidos pulmonares e brônquicos. Dentre elas, encontram-se o reparo tecidual perturbado, o aumento da secreção de muco, a hiperplasia das células epiteliais com espessamento das paredes das vias aéreas e a hiperplasia basocelular. Como consequência disso, o epitélio se modifica e pode levar à formação de metaplasias, que consistem em remodelamento tecidual a partir de estímulos externos.

Desse modo, é comum que a DPOC esteja associada ao tabagismo, com consequente formação de metaplasia escamosa, a qual é parte de um processo de vários estágios que pode resultar em carcinoma brônquico. Assim, diante do contato contínuo com as toxinas presentes no cigarro, o epitélio brônquico expressa marcadores de um fenótipo escamoso ao invés do epitélio pseudoestratificado original. O desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, portanto, está relacionado com a metaplasia escamosa e por consequência, também, a formação da neoplasia.

O trabalho objetivou, dessa maneira, demonstrar através de uma revisão sistemática os aspectos

histológicos, ambientais e os mecanismos fisiopatológicos por trás da metaplasia escamosa na DPOC.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de diversos artigos científicos sobre metaplasia escamosa e DPOC entre os anos de 2012 a 2022, nas bases de dados Pubmed, MedLine e Cochrane Library, utilizando os seguintes descritores na língua inglesa: "(("metaplasia"[MeSH Terms] OR metaplasia[Text Word]) AND ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR COPD[Text Word]))", "(Squamous Metaplasia AND COPD)", "(Smokers AND COPD)". Foram excluídos artigos que não apresentavam informações relevantes para o estudo e aqueles que não foram publicados nos últimos 10 anos.

## 3 RESULTADO

Após o emprego dos critérios de exclusão, 19 artigos científicos foram incluídos na revisão. A Metaplasia escamosa em DPOC ocorre quando há troca do tecido epitelial pseudoestratificado por escamoso, muitas vezes devido ao processo inflamatório crônico desencadeado pelos gases do tabaco. Dessa maneira, ocorre um aumento significativo de eosinófilos 13-40%. Além do tabagismo ser associado a 90% dos cânceres de pulmão, o desenvolvimento de DPOC aparece de 50% a 70% dos indivíduos com esse tipo de neoplasia. A fumaça do cigarro influencia no desenvolvimento de carcinomas brônquicos, que representam 90-95% de todos os tumores pulmonares, os quais incluem o carcinoma de células escamosas.

## 4 CONCLUSÃO

Em indivíduos com DPOC há uma perda de epitélio pseudoestratificado acompanhada por um aumento da metaplasia escamosa com transição para um epitélio totalmente escamoso e, ainda, ocorre expressão de marcadores precoces de carcinogênese.

A escassez de estudos e artigos a respeito dessa metaplasia associada a DPOC mostra-se muito preocupante, tendo em vista a alta prevalência dessa condição. Por isso, levando em consideração que cerca de 90% dos pacientes que apresentam DPOC são fumantes, é imprescindível a necessidade de mais estudos sobre os mecanismos fisiopatológicos exatos por trás da metaplasia escamosa na DPOC para o melhor entendimento e tratamento dessa doença tão prevalente.

## REFERÊNCIAS

- Rigden HM, Alias A, Havelock T, O'Donnell R, Djukanovic R, Davies DE, Wilson SJ. Squamous Metaplasia Is Increased in the Bronchial Epithelium of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016 May 26;11(5):e0156009. doi: 10.1371/journal.pone.0156009. PMID: 27228128; PMCID: PMC4881906.
- Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res*. 2019 Mar 4;20(1):49. doi: 10.1186/s12931-019-1017-y. PMID: 30832670; PMCID: PMC6399904.
- Gao W, Li L, Wang Y, Zhang S, Adcock IM, Barnes PJ, Huang M, Yao X. Bronchial epithelial cells: The key effector cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Respirology*. 2015 Jul;20(5):722-9. doi: 10.1111/resp.12542. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25868842.
- Schamberger AC, Staab-Weijnitz CA, Mise-Racek N, Eickelberg O. Cigarette smoke alters primary human bronchial epithelial cell differentiation at the air-liquid interface. *Sci Rep*. 2015 Feb 2;5:8163. doi: 10.1038/srep08163. PMID: 25641363; PMCID: PMC4313097.
- Gohy S, Carlier FM, Fregimilicka C, Detry B, Lecocq M, Ladjemi MZ, Verleden S, Hoton D, Weynand B, Bouzin C, Pilette C. Altered generation of ciliated cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):17963. doi: 10.1038/s41598-019-54292-x. PMID: 31784664; PMCID: PMC6884487.
- Kuzubova NA, Lebedeva ES, Dvorakovskaya IV, Surkova EA, Platonova IS, Titova ON. Modulating Effect of Peptide Therapy on the Morphofunctional State of Bronchial Epithelium in Rats with Obstructive Lung Pathology. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Sep;159(5):685-8. doi: 10.1007/s10517-015-3047-x. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26468022.
- Wohnhaas CT, Gindele JA, Kiechle T, Shen Y, Leparc GG, Stierstorfer B, Stahl H, Gantner F, Viollet C, Schymeinsky J, Baum P. Cigarette Smoke Specifically Affects Small Airway Epithelial Cell Populations and Triggers the Expansion of Inflammatory and Squamous Differentiation Associated Basal Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7646. doi: 10.3390/ijms22147646. PMID: 34299265; PMCID: PMC8305830..
- Herfs M, Hubert P, Poirrier AL, Vandevenne P, Renoux V, Habraken Y, Cataldo D, Boniver J, Delvenne P. Proinflammatory cytokines induce bronchial hyperplasia and squamous metaplasia in smokers: implications for chronic obstructive pulmonary disease therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Jul;47(1):67-79. doi: 10.1165/rcmb.2011-0353OC. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22343222.
- Lan Liu, Yanqin Qin, Zehui Cai, Yange Tian, Xuefang Liu, Jiansheng Li, Peng Zhao, Effective-components combination improves airway remodeling in COPD rats by suppressing M2 macrophage polarization via the inhibition of mTORC2 activity, *Phytomedicine*, Volume 92, 2021, 153759, ISSN 0944-7113, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153759>.
- Comer DM, Kidney JC, Ennis M, Elborn JS. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and nonsmokers. *Eur Respir J*. 2013 May;41(5):1058-67. doi: 10.1183/09031936.00063112. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22878876.
- Hou W, Hu S, Li C, Ma H, Wang Q, Meng G, Guo T, Zhang J. Cigarette Smoke Induced Lung Barrier Dysfunction, EMT, and Tissue Remodeling: A Possible Link between COPD and Lung Cancer. *Biomed*

Res Int. 2019 Jun 24;2019:2025636. doi: 10.1155/2019/2025636. PMID: 31341890; PMCID: PMC6613007

Poto R, Loffredo S, Palestra F, Marone G, Patella V, Varricchi G. Angiogenesis, Lymphangiogenesis, and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Few Certainties and Many Outstanding Questions. *Cells*. 2022 May 23;11(10):1720. doi: 10.3390/cells11101720. PMID: 35626756; PMCID: PMC9139415.

Hassett DJ, Borchers MT, Panos RJ. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives. *J Microbiol*. 2014 Mar;52(3):211-26. doi: 10.1007/s12275-014-4068-2. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24585052.

Hadzic S, Wu CY, Avdeev S, Weissmann N, Schermuly RT, Kosanovic D. Lung epithelium damage in COPD - An unstoppable pathological event? *Cell Signal*. 2020 Apr;68:109540. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109540. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31953012.

Mei X, Lu R, Cui L, Tian Y, Zhao P, Li J. Poly I:C Exacerbates Airway Inflammation and Remodeling in Cigarette Smoke-Exposed Mice. *Lung*. 2022 Oct 21. doi: 10.1007/s00408-022-00574-7. Epub ahead of print. PMID: 36269393.

Saber Cherif L, Diabasana Z, Perotin JM, Ancel J, Petit LMG, Devilliers MA, Bonnomet A, Lalun N, Delepine G, Maskos U, Gosset P, Polette M, Muggeo A, Guillard T, Deslée G, Dormoy V. The Nicotinic Receptor Polymorphism rs16969968 Is Associated with Airway Remodeling and Inflammatory Dysregulation in COPD Patients. *Cells*. 2022 Sep 20;11(19):2937. doi: 10.3390/cells11192937. PMID: 36230899; PMCID: PMC9563397.

Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 2019 Aug 1;54(2):1900651. doi: 10.1183/13993003.00651-2019. PMID: 31073084.