

Comemoração dos 65 anos da SPAIC

Biografia de Adelino da Costa Padesca

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 33-34

Amélia Spínola Santos

Editor da Revista Portuguesa de Imunoalergologia

A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC) comemora este ano 65 anos de existência. A nossa sociedade foi fundada a 10 de Julho de 1950 com o nome “Sociedade Portuguesa de Alergia” e teve como primeiro presidente e fundador o Professor Doutor Adelino da Costa Padesca (1887-1967), especialista em Medicina Interna, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa (FML) e Diretor do Hospital Escolar de Santa Marta.

Adelino da Costa Padesca, ilustre Professor de medicina, tem no seu vasto *Curriculum Vitae* vários títulos académicos, cargos e funções que destacamos: 1908 – Licenciatura em Medicina; 1909 – Facultativo da Junta Consultiva do Hospital de São José; 1909/20 -Leccionou Propedêutica Médica, Clínica Médica e Clínica de Moléstias Infecciosas; 1911 – Assistente Voluntário de Medicina dos Hospitais Cíveis de Lisboa (HCL); 1911/13 – 2.º Assistente Provisório de Clínica Médica; 1913 – Doutoramento em Medicina; 1914 – 1.º Assistente Provisório de Clí-



Professor Doutor Adelino da Costa Padesca (1887-1967)

nica Médica; 1918 – Assistente Contratado de Propedêutica Médica; 1919 – Regente do Curso de Propedêutica Médica; 1920 – Regente do Curso de Moléstias Infecciosas; 1921 – Professor Ordinário de Clínica Propedêutica da FML; 1922 – Regente do Curso de Prática de Análises; 1927 – Professor Catedrático de Patologia Médica da FML; 1927 – Professor de Clínica e Terapêutica; 1929 – Secretário da FML; 1931 – Diretor dos Serviços de Clínica Médica dos HCL; 1933 – Diretor do Hospital Escolar de Santa Marta.

Adelino da Costa Padesca, realizou estágios clínicos em Paris (Hôpital St. Antoine) e Londres (Mount Vernon Hospital), teve um papel importante na dinamização de várias Sociedades Científicas, ocupando cargos de destaque:

- 1911/13 – 1.º Secretário da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa
- 1948 – Sócio Fundador da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

- 1949 – Sócio Fundador da Sociedade Portuguesa de Cardiologia
- 1950/67 – Fundador e 1.º Presidente da Sociedade Portuguesa de Alergia
- 1953/56 – Vice-Presidente da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa

Foi autor de vários trabalhos publicados entre os quais destacam-se: 1908 – “Neurastenia e Neurose” (Tese de Licenciatura); 1910 “Auscultação Pulmonar” – Quadros Sinópticos; 1913- “Caso de Simulação”, (Sep. Medicina Contemporânea); 1913- “Sobre o valor dos métodos gráficos mais correntes empregados no estudo das doenças do coração” (Tese de Concurso); 1928 – “A Roentgen-terapia em Medicina Interna”; 1953- “Arterioesclerose e perturbações endócrinas na senilidade” (O Médico); 1958 – **“Asma Cardiógena”**, (Sep. Jornal do Médico); 1957 – “Doenças Ganglionar e a Estância Hidroclimática do Estoril” (Sep. Clínica, Higiene e Hidrologia); 1964 – **“Relações da asma brônquica e enfisema”**(Sep. O Médico); 1964 – **“Alergénios e outros factores de alterações cardiovasculares, nos meios industriais”** (Sep. O Médico); 1966-**“Perspectivas da alergia em Portugal”**, (Sep. O Médico).

Adelino da Costa Padesca, recebeu um Louvor dos HCL e foi jubilado em 1957 mantendo a sua atividade como presidente da Sociedade Portuguesa de Alergia até

a data da sua a sua morte em 1967. Teve como sucessores o Dr. Mário Damas Mora eleito em 1969, Professor Doutor António Robalo Cordeiro eleito em 1975. Em 1978 foi efetuada a 1.ª revisão dos estatutos da Sociedade que passou a designar-se de Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Sequencialmente o cargo da presidência da Sociedade foi ocupado por vários nomes prestigiados da Imunoalergologia portuguesa: Antero Palma-Carlos, Mariana Vaz, Celso Chieira, Rosado Pinto, Maria da Graça Castel-Branco, Ana Todo-Bom e Mário Morais Almeida.

Das várias atividades promovidas pela direção para assinalar os **65 anos da SPAIC**, e no sentido de deixar um testemunho escrito na Revista da Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) ao longo de 2015 iremos visitar alguns dos artigos do sócio fundador e 1.º Presidente da nossa Sociedade e que se relacionam com a patologia imunoalérgica. Assim, a partir deste n.º e nos próximos n.ºs da RPIA serão incluídos estes artigos que serão reproduzidos integralmente, sob a forma de resumo e com um comentário atualizado sobre o tema.

Neste número revisitamos o artigo **“Relações da Asma Brônquica e Enfisema”**, resumido pela Dra. Ana Morête, e um comentário à luz dos conhecimentos científicos atuais pela Prof. Doutora Ana Todo-Bom.

Relações da asma brônquica e enfisema

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 35-43

Adelino Padesca, Relações da Asma Bronquica e Enfisema, Separata de *O Médico* 1964;669:3-12
Reprodução do artigo original

Saudando fraternalmente os colegas espanhóis e o senhor presidente, seja-nos permitido que antes de iniciarmos propriamente a exposição do que – no mínimo de palavras – temos a dizer sobre as relações da asma brônquica e enfisema pulmonar, possamos exteriorizar a satisfação que temos em nos encontrarmos mais uma vez neste hospital a que em grande parte se encontra ligada a evolução histórica da Medicina portuense.

Tal satisfação é tanto mais oportuna de se manifestar quanto é no Hospital de Santo António que encontramos precisamente um serviço de Fisiopatologia Respiratória, derivado do Centro de Estudos de Neuropatologia, mantido e acarinhado pela Mesa da Santa Casa da Misericórdia e pelo seu ilustre provedor. Urna excelente síntese da patogenia, diagnóstico e tratamento da insuficiência respiratória acaba de ser publicada pelo Dr. Armando Pinheiro no “Boletim da Ordem dos Médicos”, de Março de 1962.

Em Espanha, devemos mencionar, entre outros, um departamento semelhante mantido pelo Instituto Nacional de Medicina y Seguridad del Trabajo chefiado pelo Dr. Çomba Ezquerra.

Se ao Hospital de Santo António está ligada a evolução histórica da Medicina portuense, semelhantemente, também em Lisboa, evolução idêntica se desenrolou naquele velho Hospital de Santa Marta, que foi o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina. Foi num ambiente erudito e ansioso de progressos técnicos culturais que, por 1947/48, tiveram lugar algumas conferências, sobre assuntos de patologia brônquica, realizadas na clínica de doenças pulmonares pelos franceses Ameuille e Lemoine.

Cabe-lhes, a meu ver, terem entre nós chamado a atenção para a importância da patologia brônquica que durante muitos anos ficou considerada nos quadros nosológicos como destituída de especial interesse. Uma fisiopatologia nova, particularmente a da retenção brônquica, o conhecimento da tuberculose e do cancro brônquicos provêm, entre outras aquisições, da prática da endoscopia da árvore respiratória, permitindo a biopsia, a broncografia, a aspiração e o estudo das secreções da profundidade. Tais progressos, alcançando toda a patologia brônquica, tinham que se estender fatalmente aos múltiplos conhecimentos que sucessivamente têm vindo juntarse as bronquites de exteriorização reaccional asmática, chamemos-lhe bronquites *asmatiformes*.

Se os estudos anatómopatológicos, dos mais antigos aos mais recentes, nos podem mostrar até que ponto pode chegar a obstrução de pequenos brônquios, são as provas funcionais respiratórias que mais modernamente nos permitem chegar a novos conceitos fisiopatológicos, dignos de considerar nesta matéria.

A função da traqueia e dos brônquios assegura a ventilação pulmonar, mediante uma depuração constante feita por excreções, de impurezas que lhes traz a corrente de ar inspirado. Mais ainda: assegura a eliminação de produtos que continuamente o sangue excreta nos alvéolos pulmonares no estado fisiológico e mais abundantemente nos estados patológicos.

Os dispositivos da excreção consistem essencialmente no mecanismo mucovibrátil. O muco impede o con-

tacto directo dessas impurezas com os elementos vivos da parede, pois que fixando e englobando corpos estranhos permite que as celhas vibráteis as removam para fora das vias respiratórias. A formação de muco está a cargo de células mucíparas e de glândulas acinosas submucosas, muco cuja viscosidade é, alias, diferente; uma diapedese constante leucocitária transepitelial passa ainda através das paredes brônquicas dirigindo-se para a camada mucosa.

Encarandose agora algumas possibilidades de retenção por perturbação funcional, temos em primeiro lugar que considerar que não havendo paragem do movimento das celhas vibráteis, temos normalmente uma exsudação contínua ao nível dos alvéolos e a partir dos capilares sanguíneos. Esta exsudação arrasta consigo, para a corrente mucosa dos brônquios, elementos celulares e outros que chegam à superfície dos alvéolos. Ao nível bronquiolar a pequenina massa de muco aí existente absorve logo na sua origem os produtos da exsudação alveolar e leva-os até à glote.

Se os materiais a expulsar forem excessivamente abundantes ou se as suas qualidades físicas são tais que aumentam as dificuldades de expulsão ou ainda se a sua renovação é muito rápida, há uma retenção até ao momento em que o excesso de exsudado tenha tido tempo de ser evacuado. Exsudados pneumónicos, exsudados serosos abundantes, exsudados ricos em fibrinogéneo coagulável, são exemplos de produtos de retenção cuja chegada aos brônquios desperta uma hipersecreção mucosa que aumenta ainda a desproporção entre o que há a remover e as possibilidades de evacuação, donde uma estase. Sob a influência da corrente de ar que atravessa as massas de muco este seca, formando moldes brônquicos que são expulsos num esforço de tosse.

O síndrome clínico resultante destas situações atrás descritas é fundamentalmente: o de dores torácicas, porventura do tipo anginoso, tosse e dispneia subjectiva, opressão, crises paroxísticas de sufocação, aceleração dos movimentos respiratórios, além do cortejo de sinais

estetacústicos respectivos e alterações conhecidas das imagens radiológicas.

Neste momento, encontrase internado no quarto 2, do piso 7, de Propedêutica Médica (Serviço do Prof. Eduardo Coelho) um doente que é um exemplo duma situação desde género cuja história clínica nos foi amavelmente cedida pelo assistente Dr. Ribeiro do Rosário que resumimos.

João G. N., 64 anos, é servente num armazém de ferro há 32 anos. Entra no serviço por astenia, tosse, expectoração e dispneia. Os primeiros sintomas da doença actual datam de há 15 anos, referindo o doente crises de dispneia e tosse com expectoração amarelada; os sintomas referidos acentuaram-se ultimamente e complicaram-se de náuseas, vómitos e edêmas dos membros inferiores. Refere hábitos alcoólicos acentuados e é fumador. É nítida a cianose dos lábios, orelhas e extremidades. Encontramse muito dilatadas as veias superficiais em manifesto estado de estase de afluxo; notamse dedos em baquetas de tambores e verificase durante a tosse saliência dos espaços supraclaviculares. Na auscultação ferveores de estase e numerosos roncos e sibilos, o fígado encontra-se aumentado vindo quatro dedos abaixo do bordo costal na linha médioclavicular. Diagnóstico: bronquite crónica, enfisema pulmonar. Cor pulmonale. Por punção da artéria femoral colheramse amostras de sangue para as seguintes determinações: pH do sangue 7,371 (normal 7,4) reserva alcalina 33 miliequivalentes por litro (normal 26 a 28). Concentração parcial do anidrido carbónico pCO_2 62 mm Hg (normal 40) (excesso de anidrido carbónico no plasma).

Van Slyke
 CO_2 – 51 volumes
 (normal 48)

pelo oxímetro de Wood

O_2 – 18,9 Saturação de oxigénio 79%
 (normal 20) (normal – 96%)

Prova durante 6 minutos de aplicação de O₂ a 40%

pH sangue – 7,321 Reserva alcalina 40 miliequivalentes
(maior tendência à acidose) p CO₂ passou de (no plasma) 62
para 87

Isto quer dizer que com a administração de oxigénio, há uma maior retenção de CO₂

O Van Slyke dá agora
CO₂ – 39,9 V Saturação de O₂ normaliza
O₂ – 22,8 V para 95% no sangue arterial
(Concentrações em volume de sangue)

O doente não suportou a prova de esforço que não se fez portanto.

O cor pulmonale numa doença pulmonar crónica como especialmente no enfisema, é devido por um lado ao estado de anoxia por outro lado a uma redução na capacidade da vascularização pulmonar; com a anoxia há policitemia e hipervolemia; estes estados conduzem a uma hipertensão pulmonar que, por seu turno, se traduz por uma hipertrofia do ventrículo direito. Daqui resulta uma situação de insuficiência congestiva com sobrecarga ventricular direita.

Esta história dum doente com bronquite crónica, enfisema pulmonar e insuficiência ventricular direita não é, todavia, um exemplo de uma situação de asma com carácter alérgico.

Isto é, não se encontra na realidade provavelmente uma sensibilização para qualquer espécie de alérgico. Num excelente artigo recentemente publicado SCHERRER, de Berne, faz uma revisão de conjunto aos nossos conhecimentos actuais no domínio da asma brônquica e doenças similares.

Para ele há a considerar uma *bronquite asmatiforme latente* que se poderá manter permanentemente, dando apenas tosse e expectoração mucosa abundante, de etiologia mal elucidada mas em que a discrínia, ou seja o aumento da viscosidade do muco, terá como razão principal uma predisposição da mucosa do tipo familiar. Fala-se

então de constituição asmática ou de tendência á asma.

Há, porém, na etiologia desta bronquite, uma junção de influências exógenas que favorecem a discrínia e a mucostase, por consporcação do ar inalado. Nesta matéria de inalação de impurezas do ar, pode dizer-se que a frequência das asma profissionais têm aumentado nos países industriais pela inalação de poeiras diversas; as partículas de nevoeiros são também veículos conhecidos de substâncias nocivas. Infecções por “vírus” que ocorrem nas mudanças de estação representam ainda circunstâncias de repetição que contribuem para a transformação desta bronquite latente numa bronquite crónica de reacções asmatiformes.

As formas clínicas não bacterianas desta bronquite crónica caracterizam-se bem pelas crises de dispneia paroxística: cabem aqui as asma profissionais de causa alérgica que constituem o tipo das doenças do trabalho e de que se ocupou entre nós o Dr. Damas Mora. O seu diagnóstico pode, no início, confundir-se com uma crise de asma cardíaca.

Porém, nem sempre existem formas patentes e claras desta categoria de bronquites; o doente sofre muitas vezes duma respiração difícil e tem uma dispneia de esforço que pode tornarse em dispneia quase contínua. Tudo isto provém da obstrução lenta e progressiva dos brônquios e assim, sem crise de asma, sem bronquite infecciosa, pode dar-se o aparecimento dum *enfisema pulmonar obstructivo* desenrolado sobre estas formas frustras: é o caso do doente cuja história acima se apresentou, com a complicação terminal da insuficiência ventricular direita.

As formas clínicas infecciosas não são menos numerosas, não desaparecem essencialmente só com o uso terapêutico de antibióticos e provém quase sempre de infecções descendentes primitivamente com focos situados na cabeça. Abordemos agora, mais directamente, a questão do *enfisema pulmonar*; isto é, dum estado de insuflação dos pulmões além do normal, podendo aparecer duma maneira aguda como na asma ou desenvolvendo-se a pouco e pouco. A teoria segundo a qual o enfisema pul-

monar tem por origem uma obstrução dos brônquios não dá, actualmente, matéria para discussão.

Dois tipos de enfisema pulmonar têm persistido nos conceitos da patologia médica: a) o enfisema bronco-géneo ou obstrutivo (broncoestenótico); b) o enfisema toraco-géneo.

O tipo de enfisema pulmonar bronco-géneo aparece *au complet* em indivíduos pré-senis com história brônquica catarral ou asmática e sem que haja deformações cifo-colíóticas ou outras; evoluciona com sintomatologia brônquica exuberante, isto é com tosse, expectoração, dispneia simileasmática, broncoestenótica e também cianose pela redução da capacidade vital. É o tipo do enfisema mais frequente. Ao princípio é meramente funcional e só existe durante os acessos dispneicos. Neste seu início seria talvez melhor chamar-lhe dilatação pulmonar funcional reversível com bronquite obstrutiva, como já tem sido chamado. Simplesmente, a repetição das crises obstrutivas acaba por levar o pulmão ao enfisema anatómico irreversível com isquemia e atrofia das paredes dos alvéolos. Este enfisema anatómico é um *enfisema destrutivo*.

A bronquíoloestenose generalizada própria da asma aumenta, como se sabe, a resistência expiratória em proporções maiores que a inspiratória; segundo o autor já citado (Scherrer), quando o calibre brônquico se reduz de metade – mantendo-se constante a oscilação respiratória, a diferença entre a resistência à corrente inspiratória e a resistência à corrente expiratória pode elevar-se a mais de 30 vezes; quer dizer que é sobretudo a expiração que se torna difícil: já se não efectua duma maneira passiva como naturalmente sucede em relação a um calibre brônquico normal, verifica-se na realidade um *esforço activo*.

No entanto, o próprio doente evita instintivamente na expiração levar ao máximo das suas possibilidades este esforço activo, pois se o fizesse diminuiria de tal maneira o calibre bronquiolar que por colapso da parede tornaria muito mais intensa a resistência à corrente expiratória. Portanto, o doente é obrigado a fazer a expiração lentamente e com acentuada precaução. Em caso de estenose

notável dará assim a indispensável satisfação à sua necessidade de ar, interrompendo precocemente a expiração: *então o ar alveolar encontra-se retido e o pulmão dilata-se.*

Enfisema destrutivo – Não é fácil dizer como realmente se efectua a passagem dum enfisema funcional a um enfisema definitivo; a destruição mais ou menos extensa dos septos interalveolares resulta especialmente da isquemia. As artérias brônquicas são sede dum processo de esclerose obliterante que se estende aos pequenos vasos; as infecções brônquicas de repetição e as bronquiectasias contribuem para a rotura das fibras elásticas e para a atrofia, pelos esforços ligados com a tosse e a evacuação das secreções. O enfisema pulmonar é assim uma consequência imediata e cheia de gravidade da bronquite asmática.

Toda a experiência, todo o estudo clínico, permitem afirmá-lo sem sombra de dúvida. Para melhor se compreender como se constitui, como uma fatalidade, este enfisema pulmonar em consequência da asma e estados semelhantes, talvez nos baste atentar bem na delicadeza extrema das estruturas anatómicas do pulmão servidas pelos bronquíolos acinosos. Destes bronquíolos dependem pequenas massas irregularmente ovóides ou piramidais, de um a dois milímetros de largura, os *acinos*; um pequeno aperto do bronquíolo e passa-se a um *vestíbulo* onde desembocam três, quatro ou cinco condutos alveolares que terminam em cavidades mais vastas ou *infundíbulos*. Estes são cheios de bosseladuras irregulares tanto em forma como dimensões que se traduzem na superfície interna da cavidade por depressões irregulares como se fossem pequenas cavidades dispostas à maneira de um ninho de abelhas, os *alvéolos*. As dimensões dos alvéolos variam com a idade e atingem as maiores dimensões num indivíduo velho.

A parede alveolar é normalmente muito delgada, translúcida, não tendo fibras conjuntivas; é uma parede vítrea, cercada exteriormente por um sistema de fibras elásticas que formam em torno do orifício de entrada de cada alvéolo urna espécie de anel delimitante.

A partir deste anel as fibras elásticas entrecruzam-se em todos os sentidos, tornando o pulmão um órgão elástico. O epitélio de revestimento do alvéolo é formado por uma única camada de células largas e achatadas no meio da qual há numerosos capilares sanguíneos. A reversibilidade do enfisema depende, em última análise, especialmente das fibras elásticas cujo estado e propriedades de distensão têm limites.

A medição da quantidade de ar dos alvéolos num enfisema destrutivo ou em situações análogas faz-se misturando no ar, contido num espirómetro, um gás não solúvel no sangue, gás que pode ser hélio. A percentagem em hélio do espirómetro baixa tanto mais quanto o volume do ar residual do pulmão maior. O aumento do ar residual denuncia o enfisema pulmonar, o que não quer dizer que um volume residual normal exclua, de maneira certa, um enfisema.

O enfisema pulmonar é uma afecção dos pulmões com exagero das dimensões dos alvéolos em que há uma rarefacção difusa e intensa dos capilares.

Capacidade de difusão – Se se determinar a capacidade de difusão do pulmão em O_2 isto é, o consumo de O_2 /minuto por gradiente tensional de O_2 de 1 mm Hg entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, pode avaliar-se a extensão da superfície alveolar provida de capilares bem como as propriedades dos meios de separação a atravessar.

Normalmente, a capacidade de difusão em repouso é representada pela seguinte forma (Scherrer):

$$\frac{\text{Consumo de 300 cc de } O_2 \text{ por minuto}}{\text{Diferença de tensão alvéolo-capilar em } O_2 \text{ de 15 mm de Hg}} = 9$$

Num enfisema pulmonar destrutivo a capacidade de difusão em repouso pode ser representada por uma fórmula como a seguinte:

$$\frac{\text{Consumo de 270 cc de } O_2 \text{ por minuto}}{\text{Diferença de tensão alvéolar em } O_2 \text{ de 30 mm de Hg}} = 20$$

À parte as elucidações dadas pelo estudo funcional dos pulmões cujos progressos se acentuam dia a dia, o procedimento terapêutico é influenciado pelos resultados obtidos.

A cianose resultante da hipoxemia e os procedimentos a adoptar, quer dizer traqueotomia, aspiração de secreções, respiração artificial, carecem dum conhecimento precoce dos resultados das provas funcionais, levando-nos a conhecer enquanto é tempo o grau e a natureza da insuficiência respiratória, procurando saber se essa insuficiência é de carácter reversível ou não.

Incidência da asma – A grande maioria dos asmáticos frequenta um dispensário onde se trata em regime ambulatório; a este respeito muito se tem escrito sobre causas, profissões, idades, sexo, etc. Permitimo-nos afirmar que o estudo de casos internados num grande hospital pode levar-nos a modificar um pouco as nossas ideias, pois o motivo do internamento resulta quase sempre duma situação de maior gravidade ou de uma complicação. Quase todos os internados são, na sua grande maioria, pessoas de idade superior aos 40 anos com uma longa história bronquial. Os casos mortais constituem excepções. Em 7 anos – de 1955 a 1961 – num hospital cuja lotação foi progressivamente aumentando de 583 leitos a 1 248, encontramos um total de doentes internados por asma brônquica que é apenas de 387, dos quais 190 homens e 197 mulheres. Quase todas as mulheres figuram como domésticas, ao passo que os homens ocupam as mais variadas profissões, incluindo um médico.

Até aos 13 anos de idade contam-se apenas 13 casos. As consequências e complicações da asma brônquica são em primeiro lugar o enfisema pulmonar com 41 casos, a seguir o cor pulmonale crónico com 36 casos, depois a diabetes glicosúrica com 8 casos, as bronquiectasias com 4 casos, a doença hipertensiva com 2 casos. Complicações menos frequentes foram a supuração pulmonar, a glomerulonefrite, os abscessos, a hepatite, a anemia carencial e a pancreatite.

Aspectos profiláticos e sociais – A asma sobretudo complicada de enfisema obriga muitas vezes o doente a mudar radicalmente de trabalho afastando-o das oficinas e dos locais de habitação para outros sítios e para outras profissões.

Poeiras industriais e outras, nevoeiros, inalação de alérgenos, têm que ser afastadas e será deplorável que o doente continue com o hábito de fumar. Mantem-se actualizadas as conclusões da II Conferência Internacional de Asmologia realizada em Lisboa em Outubro de 1957 que continuam sem dúvida a não ser convenientemente executadas.

Aspectos terapêuticos – Os progressos no campo terapêutico das bronquites crónicas, da asma e do enfisema têm sido consideráveis nos últimos anos. Todavia, como há particularidades inerentes a cada doente, o critério com que esses meios terão de ser utilizados varia muito de doente para doente. Em todos eles o ponto de vista principal consiste em resolver ou pelo menos atenuar a obstrução dos brônquios. Nos casos de asma brônquica alérgica, é necessário dessensibilizar o doente para o grupo de alérgenos para que está especialmente sensibilizado. O uso de corticosteróides entrou na prática corrente do tratamento destas situações, diminuindo a inflamação brônquica sobretudo nos casos com acentuada eosinofilia na expectoração.

Os antibióticos constituem ainda uma arma poderosa na luta contra as complicações infecciosas da bronquite asmática. O seu emprego precoce nas infecções brônquicas contribui para evitar ao doente consequências graves,

como seja o avanço do enfisema destrutivo e do coração pulmonar.

As bactérias que pululam nos brônquios são quase sempre patogêneas; recorre-se, então, frequentemente ao cloranfenicol ou à tetraciclina por via oral.

A administração de antibióticos em aerossóis não se revela muito eficaz, mesmo com excipientes contendo detergentes. O tratamento feito pelos métodos que visam dilatar os brônquios por espasmolise guardam o seu valor. Também a fisioterapia é especialmente chamada a combater a discrinia e a estase. Esta fisioterapia mostra-se eficaz depois da inalação dum aerosol de dispersão final cujas partículas tenham um calibre aproximadamente de duas “micras”, pois gotículas de maiores dimensões ficam retidas nas vias aéreas superiores. O aerosol pode ser feito com isopropilnoradrenalina que produz uma broncoespasmolise a que se pode associar um detergente. Depois da inalação e da fisioterapia, o doente em várias posições respirará profundamente e tossirá em várias posições.

Os casos de insuficiência respiratória crónica merecem uma reeducação respiratória, sobretudo útil nos casos iniciais de insuficiência da ventilação pulmonar. Pela sua utilidade prática mencionamos o aparelho de Bennet entre numerosos tipos de respiradores utilizáveis na reeducação respiratória. Esta reeducação respiratória terá de se fazer num serviço de fisiopatologia respiratória devidamente dotado de material necessário para o emprego criterioso de meios terapêuticos modernos, mas manejáveis por pessoas altamente especializadas.

(Com. no Congresso Luso-Espanhol de Alergia, Porto, 1963).

RELAÇÕES DA ASMA BRÔNQUICA E ENFISEMA

Ana Morête

Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro

Resumo

O Prof. Adelino Padesca publica o artigo “Relações da Asma Brônquica e Enfisema” na revista “O Médico” no ano de 1964.

Neste artigo resultante da comunicação apresentada durante o congresso Luso-Espanhol de Alergia realizado no Porto em 1963 o Prof. Adelino Padesca faz uma revisão dos conhecimentos, à data, no “domínio da asma brônquica e doenças similares e a as suas relações com o enfisema”

Começa por definir asma brônquica, a sua etiologia e diagnósticos diferenciais:

“... considera uma *bronquite asmatiforme latente*, que se poderá manter permanentemente, dando apenas tosse e expectoração mucosa abundante, de etiologia mal elucidada, mas em que o aumento da viscosidade do muco (discrínia), terá como razão principal uma predisposição da mucosa do tipo familiar. Fala-se de constituição asmática ou de tendência á asma.

Há, porém, na etiologia desta bronquite, uma junção de influências exógenas que favorecem a discrínia e a mucostase, por consporcação do ar inalado. Infecções por «vírus» que ocorrem nas mudanças de estação, representam circunstâncias de repetição que contribuem para a transformação desta bronquite latente numa bronquite crónica de reacções asmatiformes. As formas clinicas não bacterianas caracterizam-se bem pelas crises de dispneia paroxística: cabem aqui as asmas profissionais de causa alérgica que constituem o tipo das doenças do trabalho e de que se ocupou entre nós o Dr. Damas Mora. O seu diagnós-

tico pode, no início, confundir-se com uma crise de asma cardíaca.

Porém, nem sempre existem formas patentes e claras desta categoria de bronquites; o doente sofre muitas vezes duma respiração difícil e tem uma dispneia de esforço que pode tornar-se em dispneia quase continua, que provem da obstrução lenta e progressiva dos brônquios e assim, sem crise de asma, sem bronquite infecciosa, pode dar-se o aparecimento dum *enfisema pulmonar obstructivo* desenrolado sobre estas formas frustres. As *formas clinicas infecciosas* não são menos numerosas, não desaparecem essencialmente só com o uso de antibióticos e provêm quase sempre de infecções descendentes primitivamente com focos situados na cabeça...”

Continua a sua apresentação focando-se na definição, classificação, etiologia e clinica do enfisema, bem como nas inter-relações da asma com o enfisema:

“... O *enfisema pulmonar* consiste num estado de insuflação dos pulmões além do normal, podendo aparecer duma maneira aguda como na asma ou desenvolvendo-se pouco a pouco. Dois tipos de enfisema pulmonar tem persistido nos conceitos da patologia médica – o enfisema broncogéneo ou obstructivo (broncoestenótico) e o enfisema toracogéneo.

O tipo de enfisema pulmonar broncogéneo aparece em indivíduos pré-senis com história brônquica catarral ou asmática e sem que haja deformações cifoescolióticas, evoluciona com tosse, expectoração, dispneia simile-asmática, broncoestenótica e também cianose pela redução da capacidade vital. É o tipo de enfisema mais frequente. Ao principio é meramente funcional e seria melhor chamar-lhe dilatação pulmonar funcional reversível com bronquite obstructiva. A repetição das crises obstructivas acaba por levar o pulmão ao enfisema anatómico irreversível com isquemia

e atrofia das paredes dos alvéolos originando um *enfisema destrutivo*.

A bronquioloestenose generalizada, própria da asma aumenta a resistência expiratória em proporções maiores que a inspiratória; quer dizer que é sobretudo a expiração que se torna difícil: já não se efetua duma maneira passiva, verifica-se na realidade um esforço ativo. O próprio doente evita instintivamente na expiração levar ao máximo das suas possibilidades este esforço activo, sendo obrigado a fazer a expiração lentamente e com acentuada precaução. No caso de estenose notável dará assim a indispensável satisfação à sua necessidade de ar, interrompendo precocemente a expiração: então o ar alveolar encontra-se retido e o pulmão dilata-se.

Não é fácil dizer como realmente se efectua a passagem dum enfisema funcional a um enfisema definitivo; a destruição dos septos interalveolares resulta especialmente da isquemia. As artérias brônquicas são sede dum processo de esclerose obliterante que se estende aos pequenos vasos; as infecções brônquicas de repetição e as bronquiectasias contribuem para a rotura das fibras elásticas e para a atrofia, pelos esforços ligados com a tosse e a evacuação das secreções. O enfisema pulmonar é assim uma consequência imediata e cheia de gravidade da bronquite asmática...”

Faz também uma descrição detalhada das estruturas anatómicas atingidas no enfisema e do estudo de fisiopatologia respiratória, realizado á data, no diagnóstico desta patologia:

“... Para melhor se compreender como se constitui este enfisema pulmonar em consequência da asma e estados semelhantes, basta atentar na delicadeza extrema das estruturas anatómicas do pulmão servidas pelos bronquíolos acinosos de que dependem os acinos, infundíbulos e os alvéolos que são bosseladuras

irregulares como se fossem pequenas cavidades dispostas à maneira de um ninho de abelhas. As dimensões dos alvéolos variam com a idade e atingem as maiores dimensões num individuo velho.

A parede alveolar é normalmente muito delgada, translúcida, não tendo fibras conjuntivais; cercada exteriormente por um sistema de fibras elásticas que formam em torno do orifício de entrada do alvéolo uma espécie de anel delimitante. A partir deste anel, as fibras elásticas entrecruzam-se em todos os sentidos, tornando o pulmão um órgão elástico. O epitélio de revestimento do alvéolo é formado por uma única assentada de células largas e achatadas no meio das quais há numerosos capilares sanguíneos. A reversibilidade do enfisema depende, em última análise das fibras elásticas cujo estado e propriedades de distensão têm limites.

A medição da quantidade de ar dos alvéolos num enfisema faz-se misturando no ar, contido num espirómetro, um gás não solúvel no sangue, gás que pode ser hélio. A percentagem em hélio do espirómetro baixa tanto mais quanto o volume do ar residual do pulmão é maior. O aumento do ar residual denuncia o enfisema pulmonar, o que não quer dizer que um volume residual normal exclua, de maneira certa, um enfisema.

Se se determinar a capacidade de difusão do pulmão em O_2 , isto é, o consumo de O_2 /minuto por gradiente tensional de O_2 de 1 mmHg entre o ar alveolar e o sangue dos capilares pulmonares, pode-se avaliar a extensão da superfície alveolar provida de capilares bem como as propriedades dos meios de separação a atravessar.

O procedimento terapêutico é influenciado pelos resultados do estudo funcional dos pulmões – a traqueotomia, aspiração de secreções e respiração artificial carecem dum conhecimento precoce dos resultados, levando-nos a conhecer enquanto é tempo o

grau e a natureza da insuficiência respiratória, procurando saber se essa insuficiência é de carácter reversível ou não.”

Termina a sua comunicação destacando dados sobre:

“Incidência da asma – a grande maioria dos asmáticos frequenta um dispensário onde se trata em regime ambulatorio. O motivo de internamento num grande hospital resulta quase sempre duma situação de maior gravidade ou de uma complicação, os internados são na sua maioria pessoas com idade superior aos 40 anos com uma longa história bronquial. Os casos mortais constituem excepções. Em 7 anos – de 1955 a 1961 – num hospital cuja lotação aumentou de 583 para 1248 leitos, encontramos 387 internados por asma brônquica, dos quais 190 homens e 197 mulheres. Até aos 13 anos de idade contam-se apenas 13 casos. As complicações são em primeiro lugar o enfisema pulmonar com 41 casos, a seguir o cor pulmonale crónico com 36 casos, depois a diabetes glicosúrica com 8 casos, as bronquiectasias com 4 casos e a doença hipertensiva com 2 casos.

Aspectos profiláticos e sociais

A asma sobretudo complicada de enfisema obriga o doente a mudar radicalmente de trabalho. Poeiras industriais, nevoeiros, inalação de alergéneos, tem de ser afastadas e será deplorável que o doente continue com o hábito de fumar. Mantém-se actualizadas as conclusões da II Conferência Internacional de Asmologia realizada em Lisboa em Outubro de 1957 que continuam sem duvida a não ser convenientemente executadas.

Aspectos terapêuticos

Em todos os doentes o ponto de vista principal consiste em resolver ou pelo menos atenuar a obstrução dos brônquios. Nos casos de asma brônquica alérgica é necessário dessensibilizar o doente para o grupo de alergénios para que está especialmente sensibilizado. O uso de corticóides entrou na prática corrente do tratamento destas situações, diminuindo a inflamação brônquica, sobretudo nos casos com acentuada eosinofilia na expectoração.

O emprego precoce de antibióticos nas infecções brônquicas constituem uma arma poderosa contra as complicações infecciosas da bronquite asmática – recorre-se frequentemente ao cloranfenicol ou à tetraciclina por via oral. A administração de antibióticos em aerossóis não se revela eficaz.

O tratamento feito pelos métodos que visam dilatar os brônquios por espasmolise guardam o seu valor. Também a fisioterapia é especialmente chamada a combater a discrínia e a estase, realizada depois da inalação de um aerossol com isopropilnoradrenalina que produz uma broncoespasmolise. Depois da inalação e da fisioterapia o doente em várias posições respirará profundamente e tossirá.

Os casos de insuficiência respiratória crónica merecem uma reeducação respiratória, que terá de ser feita num serviço de fisiopatologia respiratória devidamente dotado de material necessário para o emprego criteriosos de meios terapêuticos modernos, mas manejáveis por pessoas altamente especializadas.”

Esta comunicação foi apresentada pelo Prof. Adelino Padesca durante o Congresso Luso-Espanhol de Alergia, realizado no Hospital de Santo António, no Porto em 1963.



Enfisema Pulmonar

– Revisitando inflamação e imunopatologia

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (1): 45-52

Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia do CHUC
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença comum suscetível de ser prevenida e tratada, que se caracteriza pela limitação persistente do fluxo aéreo que é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória crónica aumentada das vias aéreas e do pulmão a gases e partículas nocivas. As exacerbações e as co-morbilidades contribuem para a gravidade em geral e individual dos doentes¹.

DPOC é a designação atribuída á bronquite crónica, enfisema pulmonar e quadros de *overlap* cujo envolvimento pulmonar se caracteriza por quadros de obstrução brônquica, que pode ser reversível e se traduz por clínica de dificuldade respiratória. Esta limitação ao fluxo aéreo é progressiva e associa-se a broncospasmo e a lesões inflamatórias e destrutivas do pulmão face ao contacto com partículas ou gases nocivos. O fumo do cigarro é o fator etiológico mais comum e tem capacidade para ativar macrófagos e células epiteliais promovendo a libertação de quimiocinas que recrutam neutrófilos, monócitos e linfócitos T CD8+ a partir da circulação e induzem a ativação de fibroblastos. Estas modificações estão na origem da inflamação, exsudatos no lúmen, fibrose das pequenas vias aéreas ou seja dos fenómenos de bronquiolite obstrutiva, com encarceramen-

to aéreo durante a expiração, sendo este fenómeno de retenção também favorecido pela presença de enfisema. São igualmente fatores etiológicos externos responsáveis pela ocorrência de doença os poluentes atmosféricos, de espaços de interior e ocupacionais, infeções bronco-pulmonares recorrentes, variações climáticas e ainda a dieta. A presença de co-morbilidades, incluindo a asma brônquica bem como a condição socioeconómica individual são igualmente determinantes para que ocorra doença. A presença de asma brônquica prévia pode diferir o diagnóstico de DPOC pela sobreposição das manifestações clínicas iniciais, dependentes da redução do calibre brônquico, embora o componente alérgico da asma seja reconhecido desde há longos anos. O envelhecimento constitui um fator adicional favorecedor da instalação de DPOC^{2,3,4}.

IMUNOPATOLOGIA / FISIOPATOLOGIA

As vias aéreas da DPOC representam um meio altamente complexo composto por irritantes inalatórios, patogénicos respiratórios e mediadores endógenos liberados do tecido danificado, que motivam, no seu conjunto, uma imunidade do hospedeiro excessiva e uma inflamação frequentemente estéril.

Os linfócitos CD8+ T, exercem um papel fundamental e aumentam com a gravidade da doença libertando enzimas proteolíticas que contribuem para a apoptose de células estruturais^{3,5}. Outros linfócitos como os CD4+ e os linfócitos B, embora com uma participação mais modesta, associam-se a células dendríticas, indo agregar-se em órgãos linfoides terciários organizados, conforme foi já evidenciado em modelos animais com DPOC induzida pelo fumo do tabaco^{3,6}. A presença de linfócitos B permite a produção de anticorpos contra agentes patogénicos invasores e também contra antígenos tecidulares do próprio pulmão.

Os macrófagos, células determinantes da patogénese da DPOC, têm a sua função comprometida, num microambiente em que o excesso de produtos do stress oxidativo, provoca uma fagocitose deficiente das bactérias e das células apoptóticas. Os radicais livres produzidos impedem os mecanismos de clearance, provocando instabilidade direta no citoesqueleto celular e uma modificação dos pseudópodos. Os macrófagos vão também interagir com as proteínas da matriz extracelular modificada, o que dificulta adicionalmente a sua capacidade de eliminar células apoptóticas^{7,8}.

A redução da função macrofágica favorece a elevada colonização observada na DPOC nomeadamente com *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*, bem como de exacerbações agudas (*acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease -AECOPD*) infecciosas que são habitualmente protagonizadas por patogénios respiratórios diferentes, nomeadamente virais^{2,9}.

A desgranulação de neutrófilos ativados permite a libertação de elastase neutrofílica que atua sobre fibras elásticas pulmonares provocando degradação de componentes da matriz extracelular e lesões de enfisema. A atividade excessiva da elastase neutrofílica pode promover a libertação de mucinas por ação sobre o *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), sendo este fator um potenciador da resposta inflamatória. A presença de neutrófilos necróticos facilita a instalação de um ciclo vicioso de inflamação através da libertação de *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs) endógenos¹⁰.

O recrutamento continuado de leucócitos da circulação é consistente com o aumento da produção local de quimiocinas CXCL observado na DPOC, incluindo a IL-8 (CXCL8), ENA78 (CXCL5), GCP-2 (CXCL6) e isoformas da GRO (CXCL1-3)^{32,33}. A família de CXCR de recetores acoplados a proteína G (GPCR) liga-se a estas quimiocinas endógenas, onde CXCR2 é o recetor cognato para esta família¹¹.

A ação de agentes como bactérias, vírus e poluentes provoca nova ativação de células epiteliais, macrófagos, neutrófilos, linfócitos T CD8+, eosinófilos e fibroblastos com libertação de TNF α , IL8, IL6, LTB4, IL-8, GRO-1 α , MCP-1, MIP-1 α , GM-CSF, endotelina e de neuromoduladores como a Substância P.

A proteína de ligação ao DNA libertada pelos neutrófilos necróticos, *High-Mobility Group Box-1* (HMGB1), que se encontra elevada na DPOC²⁹ tem uma ação sinérgica com os produtos bacterianos e com citocinas endógenas na indução de inflamação através duma ação nos *Toll Like Receptors* (TLRs)^{30,31} e no *Receptor for Advanced Glycosylation End* (RAGE)^{12,13}.

Recentemente, foi demonstrado que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) também parece estar envolvido na patogénese de DPOC; há evidência de que o VEGF e o recetor VEGF2 podem estar sobre expressados em fumadores com bronquite crónica causada por regulação positiva de HIF-1 α (*hipoxia – inducible factor 1 α*)¹⁴.

As proteases libertadas por neutrófilos e macrófagos provocam hipersecreção de muco e destruição de tecido pulmonar. Durante as exacerbações inflamatórias que ocorrem na DPOC assiste-se a um aumento do número total de neutrófilos.

A inflamação resulta também, em grande parte, do balanço que se estabelece entre a ação de proteases com origem em fagócitos e na matrix e de antiproteases e ainda da ocorrência de stress oxidativo com elevada produção de espécies reativas de oxigénio. O stress oxidativo na DPOC tem diversas consequências negativas uma vez que favorece a ativação do fator de transcrição nuclear, NF- κ B, a redução de anti-proteases, a transuda-

ção plasmática e a hipersecreção de muco. Tem ainda capacidade de reduzir a histona deacetilase-2 motivando uma ampliação da inflamação e uma redução de resposta aos corticosteroides¹⁵.

O protótipo da doença pulmonar destrutiva é o enfisema pulmonar, que é definido anatomicamente como o alargamento permanente dos espaços aéreos periféricos da porção distal do pulmão¹⁶. Implícito desta definição, o alargamento do espaço aéreo permanente surge através da destruição de estruturas matriciais da parede alveolar, que é largamente conseguida por metaloproteinases de matriz (MMPs) e outras enzimas degradantes da matriz. O impacto da função MMP aberrante a este respeito, não é trivial já que o enfisema é um componente importante da DPOC^{17,18,19}.

O pulmão tem matriz organizada em que epitélio pulmonar e endotélio devem estar sustentados³ de modo a que milhões de pequenos sacos de ar, permitam as trocas gasosas. Quando a parede de um alvéolo é destruída, os sacos de ar coalescem e estes espaços aéreos ampliados vão esvaziar de forma mais lenta, resultando em uma obstrução ao fluxo de ar, uma marca da DPOC¹.

A teoria predominante a respeito da natureza da destruição da matriz de pulmão no enfisema é a hipótese proteinase/ anti-proteinase. Esta teoria teve origem a partir de relatos de enfisema induzido²⁰ em modelo animal por instilação pulmonar de proteinases elastolíticas bem como na identificação de enfisema em indivíduos com uma deficiência do inibidor das proteinases, alfa-um antitripsina (AIAT)²¹.

A deficiência de AIAT é uma condição autosómica co-dominante que continua a ser o factor de risco genético mais bem estudado para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Historicamente, o estado deficiente foi identificado pela primeira vez por Laurell e Eriksson¹ na década de 1960, que associava a patologia com a ocorrência de enfisema. Depois disso, e menos de uma década mais tarde, uma associação com doença hepática foi também feita^{22,23,24}.

O gene, que está localizado no cromossoma 14q, contém o código da AAT e é um membro da família “serpina

“, possuindo funções fisiológicas importantes na inibição de proteases serínicas. Apesar de terem sido descritos inúmeros alelos, eles são geralmente divididos em quatro grupos com base no nível do soro e função. A maior incidência de AIATD permanece na Europa fundamentando-se a primeira etapa de diagnóstico na identificação de baixas concentrações séricas de AAT^{25,26}.

Quando os níveis são baixos, são realizadas mais análises para determinar o fenótipo. Os níveis de plasma são normais em variantes de proteínas “M” (por exemplo, M1, M2). A maioria das mutações detetadas na prática clínica são alelos deficientes homo ou heterozigotos para as variantes “S” ou “Z” que se correlacionam com a gravidade das manifestações clínicas observadas. As variantes *Null* (QO Lisbon, QO Dublin, QO Bolton, QO Cork, Tre 6811e exão II) ou seja proteína circulante “Não detetável” e estados disfuncionais (Met358Arg Pittsburgh mutation³: proteína é trombina, em vez de inibidor de elastase) são menos frequentes; no entanto, um número crescente de mutações “nulos” têm sido descritos e nomeados com base na primeira localização conhecida da sua deteção.

Embora numerosas variedades de mutações genéticas possam ocorrer dentro do gene de AAT, os estados deficientes mais comuns resultam de substituições únicas de aminoácidos: valina para glutamato na posição 264 (Glu264Val) no caso de variantes de “S” e lisina para o glutamato na posição 342 (Glu342Lys) para a variante “Z”

Devido a uma propensão reduzida para polimerizar, os “S” constituem variantes com estados de deficiência de proteína mais leves e com reduzida implicação hepatocelular, em comparação com a variante “Z”.

A característica fundamental de doença pulmonar associada a AIATD é o início precoce de enfisema panacinar observado com distribuição basal. A maioria das doenças pulmonar associada a AIATD aliada a uma história atual ou pregressa de tabagismo, geralmente apresenta-se por DPOC na terceira década de vida. A DPOC está presente em três quartos dos indivíduos Z AIATD com uma idade média de próxima dos 50 anos²⁷.

A descoberta de que as MMPs são elaboradas por entidades celulares dentro do pulmão e são capazes de degradar todos os componentes da matriz do pulmão, incluindo elastina, levou à modificação da teoria original. A degradação do colagénio e de proteínas da matriz de elastina são provavelmente necessárias para o desenvolvimento de enfisema, embora as evidências mais robustas existam para a elastina, especialmente porque a população adulta será incapaz de proceder à reparação de fibras elásticas. Além disso, é geralmente aceite que a hipótese proteinase/anti-proteinase vai além da degradação da matriz simples, com as MMPs a realizar muitas outras funções que contribuem para a formação de enfisema, incluindo a geração e eliminação de gradientes quimiotáticos, a ativação e degradação de outras proteases e alterações no comportamento independente de células da matriz extracelular²⁸

Acredita-se que a MMP9 possa desempenhar um papel importante na DPOC / enfisema já que exibe especificidade de substrato relativamente ampla inclusive contra a elastina. A enzima é bastante onipresente sendo expressa a partir de macrófagos alveolares e neutrófilos. Pelo contrário, a MMP12 desempenha um papel fisiológico na defesa do hospedeiro contra patógenos invasores. Após fagocitose de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas a MMP12 é rapidamente transportada para o fagolisossoma onde pode ser co-localizada com as bactérias desenvolvendo atividade bactericida contra esses organismos. A MMP12 tem mostrado desempenhar também um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra patógenos virais. Não há dúvida de que a MMP9 é bastante ubíqua sendo encontrada nos pulmões de fumadores e de fumadores com DPOC, mas ainda não está comprovado a extensão do seu contributo final para a degradação da fibra elástica in vivo e para a ocorrência de enfisema²⁹.

É também reconhecido aos oxidantes a capacidade de lesar o inibidor da $\alpha 1$ da proteinase e a elastase de neutrófilos facilitando a degradação das fibras elásticas num processo cíclico que conduz ao enfisema. Uma sobrecar-

ga de *Reactive oxygen species* (ROS) e de *Reactive nitrogen species* (RNS) exógenas e endógenas contribui para o desequilíbrio no balanço redox em fumadores e pacientes com DPOC. Este equilíbrio distorcido entre oxidantes e antioxidantes pode danificar a matriz do pulmão e prejudicar a síntese de elastina, bem como a sua reparação. O potencial de tabagismo ou exposição ao fumo ambiental para diminuir antioxidantes foi já demonstrado. O aumento da carga oxidativa na DPOC pode contribuir para uma variedade de processos patogénicos para além da inativação de anti-proteases com o aumento da inflamação brônquica por ativação dos fatores de transcrição sensíveis a modificações do balanço redox, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B); hiperplasia das glândulas de muco e hipersecreção; resistência a corticosteróides; aumento da senescência pulmonar; ativação de neutrófilos, macrófagos e fibroblastos; população anormal de linfócitos T nas vias aéreas; e fibrose das pequenas vias aéreas culminando em dano direto às células respiratórias (apoptose) com regeneração defeituosa³⁰.

HISTOLOGIA

As modificações histológicas observadas nas vias aéreas dos doentes com DPOC resultam da patogenia da doença. A parede brônquica aparece infiltrada por macrófagos e linfócitos CD8+ estando os neutrófilos predominantemente localizados ao lúmen e em redor das glândulas submucosas. O músculo liso e a membrana basal mostram aumentos mínimos comparativamente à asma. O epitélio mostra metaplasia escamosa ocorrendo hiperplasia das células caliciformes e das glândulas submucosas com hipersecreção de muco e disfunção ciliar. Instala-se fibrose peri-brônquica, neovascularização, destruição da parede alveolar. Observam-se também modificações nas artérias pulmonares com disfunção das células endoteliais, espessamento da íntima hiperplasia do músculo liso e infiltrado da parede vascular por células inflamatórias como, macrófagos e linfócitos T CD8+.

CLINICA E DIAGNÓSTICO

De acordo com o *Global initiative for Chronic Obstructive lung Disease* (GOLD) o diagnóstico de DPOC deve ser considerado sempre que exista dispneia, tosse ou expectoração crónica e uma história de exposição a fatores de risco para a doença, especialmente ao fumo do tabaco.

A dispneia é progressiva e persistente agravando caracteristicamente com o exercício, enquanto a tosse pode ser intermitente e não produtiva apresentando a expectoração crónica um padrão não rígido. A tosse e expectoração crónicas podem preceder a obstrução brônquica em muitos anos. Os sintomas gerais como fadiga, anorexia e perda de peso são comuns nas formas mais graves de DPOC^{1,2,31}.

O recurso a questionários validados tais como o *COPD Assessment Test* (CAT) ou *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ) é recomendado para uma avaliação correta dos sintomas.

O grau de limitação ao fluxo aéreo, hiper-insuflação, anomalias nas trocas gasosas, hipertensão pulmonar e os efeitos sistémicos dependem da intensidade da agressão e da resposta e ainda da duração da doença.

A espirometria é imprescindível para fazer um diagnóstico clínico de DPOC. A presença de um valor de *Forced expiratory volume in 1 second/ Forced vital capacity* FEV1/FVC após broncodilatação <0.70 confirma a persistência de limitação ao fluxo aéreo e consequentemente de DPOC. O valor do volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) vai permitir classificar o grau da DPOC em ligeira se FEV1 $\geq 80\%$ do previsto; moderada se FEV1 $<80\%$ do previsto; grave se FEV1 $<50\%$ do previsto e muito grave se FEV1 $<30\%$ do previsto.

A função pulmonar, particularmente o FEV1, fornece uma medida objetiva do agravamento da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC. O estudo clássico de Fletcher e Peto³² descreveu um declínio variável da função pulmonar numa coorte de trabalhadores do sexo masculino, revelando que alguns fumadores eram mais suscetíveis a

um declínio funcional acelerado. Foi demonstrado que diversos fatores clínicos e demográficos podiam influenciar o grau de declínio da função pulmonar em DPOC, tais como a exposição a poluentes ambientais e ocupacionais, o tabagismo, as infeções respiratórias, AECOPD e as co-morbilidades. Na avaliação da DPOC pelo *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE), um estudo longitudinal de coorte de 2.163 pacientes foi observada uma taxa média de declínio do FEV1 de 33 mL / ano, com taxas mais elevadas de diminuição de FEV1 na presença de tabagismo atual e enfisema. As provas de broncodilatação permitem objetivar o grau de reversibilidade, um indicador com utilidade discutível para o prognóstico e intervenção terapêutica^{1,33,34,35}.

A obstrução das vias aéreas periféricas não é uniforme, com consequente distribuição desigual da ventilação e da perfusão. Quando existe enfisema, a destruição de septos alveolares, compromete as trocas gasosas por redução da superfície da membrana respiratória e encarceramento aéreo. As alterações da relação V/Q são a principal causa das deficiências nas trocas gasosas, originando hipoxemia e mais tardiamente hipercapnia, em relação com hipoventilação global. As anomalias dos gases do sangue, intensificadas frequentemente por defeitos da função muscular respiratória podem agravar-se nas agudizações, no sono e no exercício.

A determinação volumes pulmonares por pletismo-grafia permite observar o aumento do volume residual (VR) e aumento da capacidade pulmonar total (CPT) sendo importante na demonstração da existência de insuflação, que ocorre predominantemente nos estádios mais avançados da doença.

A medida da capacidade de difusão (DLco) que pode estar diminuída fornece informação sobre o impacto funcional do enfisema na DPOC. A sua realização está indicada nos estádios moderados a graves.

A oximetria e gasometria arterial devem ser realizadas a doentes graves para considerar a necessidade de introdução de oxigénioterapia^{1,35}.

Apesar dos muitos biomarcadores de lesão oxidativa terem sido investigados em diferentes produtos biológicos para avaliar o estresse oxidativo, nenhum se revelou ideal para uso de rotina, porque foi incapaz de discriminar entre DPOC e outras doenças pulmonares inflamatórias. Outros marcadores biológicos no tecido pulmonar, expetoração e sangue poderão vir a ser úteis na previsão da progressão da doença. Existem abordagens emergentes para descobrir marcadores de interação gene-ambiente incluindo a análise do ar exalado, da exposição à poluição do ar, microbioma do pulmão e ainda alterações do envelhecimento³⁵.

A Organização Mundial de Saúde recomenda pesquisa de deficiência de alfa-1-antitripsina a todos os doentes com DPOC provenientes de áreas com elevada prevalência desta deficiência. Do ponto de vista clínico estes doentes têm manifestações mais precoces, iniciadas antes dos 45 anos e apresentam um enfisema de predomínio nos campos pulmonares inferiores. Ocorre em indivíduos não-fumadores e com história familiar da doença. A verificação de déficit de alfa-1 antitripsina no soro, com reduções entre 15-20% é sugestivo de alteração homozigótica para a doença e impõe o estudo fenotípico. O fenótipo Pi MM encontra-se na grande maioria da população e corresponde a níveis normais. Os homozigotos Pi ZZ têm valores reduzidos e os heterozigotos Pi SZ com níveis superiores mais raramente têm enfisema^{1,36}.

A progressão da doença de DPOC é variável, havendo pacientes que tem um curso relativamente estável, enquanto outros sofrem progressão inexorável levando à falta de ar grave, AECOPD frequentes, insuficiência respiratória e morte.

Os biomarcadores radiológicos, características de DPOC visualizadas em tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax, permitem avaliar o enfisema vias aéreas usando índices quantitativos³⁷. A análise inspiratória vs expiratória de distribuição no parênquima de enfisema e de doença das pequenas vias aéreas fornece informações funcionais sobre o fenótipo da DPOC³⁸ e as

alterações na densidade pulmonar ao longo do tempo em si pode ser medido com objetivo de avaliar a progressão na DPOC podendo ser úteis preditores de progressão da doença ou dos seus sintomas^{39,40,41}

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento consistem em aliviar os sintomas, aumentar a tolerância ao exercício, melhorar o estado de saúde, prevenir a progressão da doença, tratar exacerbações e reduzir a mortalidade.

Parar de fumar é a primeira recomendação para prevenir o aparecimento e progressão da DPOC. As taxas de mortalidade por DPOC variam de acordo com os hábitos tabágicos, poluição e antioxidantes na dieta. A progressão da inflamação das vias aéreas, das alterações ao equilíbrio oxidativo e da atividade enzimática das proteases mesmo após parar de fumar, bem como a má resposta à corticoterapia inalatória têm sido reconhecidas como limitações ao sucesso terapêutico na DPOC.

A terapêutica broncodilatadora recomendada deve ser feita por via inalatória e inclui os beta-agonistas e os anticolinérgicos de longa ação. Os beta-agonistas de curta ação podem ser adicionados. Os broncodilatadores diminuem os sintomas, aumentam a tolerância ao exercício, melhoram a função pulmonar, reduzem as exacerbações e melhoram a qualidade de vida.

A combinação de corticosteroides inalados com beta-agonistas de longa ação está recomendado em casos mais graves já que se associa a redução do declínio da função pulmonar. Recomenda-se que sejam respeitadas as suas indicações já que podem estar associados a um aumento de risco de pneumonia.

O inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE-4) ficará reservado para situações de maior gravidade¹.

Indivíduos jovens com deficiência grave de alfa 1 antitripsina e enfisema são candidatos a terapia de reposição com alfa 1 antitripsina^{1,36}.

O uso de vacinas antivirais e antipneumocócicas, de mucolíticos, de antibióticos, de imunomoduladores, de oxigénio, deve ser considerado em situações particulares.

O uso de agentes antioxidantes aparentemente promissores face à fisiopatologia da doença não tem sido convincente na proteção da evolução da DPOC.

A fisioterapia e programas de reabilitação pulmonar estão preconizados em doentes com DPOC e estes devem incluir cessação tabágica, exercício físico e aconselhamento nutricional¹.

BIBLIOGRAFIA

- Global initiative for Chronic Obstructive lung Disease. Gold update 2015. <http://www.goldcopd.org/>
- Bozinovski S, Anthony D, Vlahos R. Targeting pro-resolution pathways to combat chronic inflammation in COPD. *J Thorac Dis.* 2014 Nov;6(11):1548-56
- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008 Mar;8(3):183-92.
- Simoni M, Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Viegi G Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J Thorac Dis.* 2015 Jan;7(1):34-45
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:2445-54.
- Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;378:1015-26.
- Hodge S, Hodge G, Ahern J, et al. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:748-55.
- Bozinovski S, Vlahos R, Zhang Y, et al. Carbonylation caused by cigarette smoke extract is associated with defective macrophage immunity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:229-36.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-21.
- Liu K, Gualano RC, Hibbs ML, et al. Epidermal growth factor receptor signaling to Erk1/2 and STATs control the intensity of the epithelial inflammatory responses to rhinovirus infection. *J Biol Chem* 2008;283:9977-85.
- Stevenson CS, Coote K, Webster R, et al. Characterization of cigarette smoke-induced inflammatory and mucus hypersecretory changes in rat lung and the role of CXCR2 ligands in mediating this effect. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288:L514-22.
- Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, et al. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008;180:2531-7
- Ferhani N, Letuve S, Kozhich A, et al. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:917-27.
- Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004;23:685-91.
- Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD – implications and relevance for treatment. *International Journal of COPD* 2014;9 1207–1224
- Thurlbeck WM. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human. *Clin Lab Med* 1984;4:539–59.
- Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:367–72.
- McGarry Houghton A. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol.* 2015 Feb 14.
- Gross P, Pfitzer EA, Tolker E, Babyak MA, Kaschak M. Experimental emphysema: its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch Environ Health* 1965;11:50–8.
- Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand* 1978; 204:345–51.
- Chotirmall SH, Al-Alawi M, McEnery T, McElvaney NG Alpha-1 proteinase inhibitors for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency: safety, tolerability and patient outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Jan 29;11:143-51.
- Janciauskiene S, Dominaitiene R, Sternby NH, Piitulainen E, Eriksson S. Detection of circulating and endothelial cell polymers of Z and wild type alpha 1-antitrypsin by a monoclonal antibody. *J Biol Chem.* 2002; 277(29):26540–26546
- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. 1963. *COPD.* 2013;10(suppl 1): 3–8.
- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha 1- antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest.* 2002;122(5):1818–1829
- Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med.* 1998;92(3):367–377.
- Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. IV alpha 1 antitrypsin (AIAT) preserves lung density in homozygous alpha 1 antitrypsin deficiency (AIATD); a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187: Abs 6069
- Cox JH, Dean RA, Roberts CR, Overall CM. Matrix metalloproteinase processing of CXCL11/I-TAC results in loss of chemoat-

- tractant activity and altered glycosaminoglycan binding. *J Biol Chem* 2008;283:19389–99.
29. Marchant DJ, Bellac CL, Moraes TJ, Wadsworth SJ, Dufour A, Butler GS, et al. A new transcriptional role for matrix metalloproteinase-12 in antiviral immunity. *Nat Med* 2014;20: 493–502.
 30. MacNee W. Oxidants and COPD. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(6):627–641.
 31. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):1165-85
 32. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
 33. Goh F, Shaw JG, Savarimuthu Francis SM, et al. Personalizing and targeting therapy for COPD – the role of molecular and clinical biomarkers. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:593-605.
 34. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
 35. Shaw JG, Vaughan A, Dent AG, O'Hare PE, Goh F, Bowman RV, Fong KM, Yang IA Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2014 Nov; 6(11):1532-47
 36. Teschler H. Long-term experience in the treatment of α 1-antitrypsin deficiency: 25 years of augmentation therapy *Eur Respir Rev*. 2015 Mar; 24(135):46-51
 37. Litmanovich DE, Hartwick K, Silva M, et al. Multidetector computed tomographic imaging in chronic obstructive pulmonary disease: emphysema and airways assessment. *Radiol Clin North Am* 2014;52:137-54.
 38. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012;18:1711-5.
 39. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med* 2013;1:129-36.
 40. Dijkstra AE, Postma DS, ten Hacken N, et al. Low-dose CT measurements of airway dimensions and emphysema associated with airflow limitation in heavy smokers: a cross sectional study. *Respir Res* 2013;14:11.
 41. Johannessen A, Skorge TD, Bottai M, et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:602-8.