

Artigo original

Apresentações Clínicas da DPOC

Clinical Presentations of COPD

Paulo Cesar de Oliveira¹

RESUMO

A DPOC tem como essência o achado de limitação fixa ao fluxo aéreo. A inflamação é o determinante básico das manifestações pulmonares e extrapulmonares. A possibilidade de monitoração de marcadores do processo inflamatório tem facilitado o entendimento da progressão da doença e da existência de comorbidades.

Nesse contexto, a DPOC tem sido considerada uma doença sistêmica, com a possibilidade real de se expressar através diferentes fenótipos. Os fundamentos anteriores, limitando as apresentações clínicas da enfermidade aos tipos clássicos bronquítico e enfisematoso, têm sido confrontados com novos conceitos, embasados em estudos que demonstram a grande complexidade da doença. Múltiplos desfechos são buscados nas pesquisas realizadas, e isso tem permitido ampliar o conhecimento e identificar diversos padrões de comportamento evolutivo entre os portadores da DPOC.

Tais achados validam a hipótese de que a enfermidade pode, de fato, se manifestar através múltiplos fenótipos. Este capítulo pretende ser uma contribuição para o entendimento deste tema.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Mediadores da inflamação; Fenótipo.

ABSTRACT

The essence of COPD is a finding of fixed airflow limitation. Inflammation is the basic determinant of the pulmonary and extra-pulmonary manifestations of the disease. The ability to monitor markers of inflammation has facilitated understanding of the progression of the disease and of the existence of comorbidities.

In this context, COPD has been considered a systemic disease with the real possibility of expression via a number of phenotypes. The previous perspective that the clinical subtypes of COPD are typically limited to bronchitis and emphysema is confronted by the new concepts provided by studies that demonstrate the great complexity of the disease. Multiple outcomes are under investigation in prospective studies, which have expanded the knowledge of COPD and have identified various patterns of progression in patients with the disease.

These observations have validated the hypothesis that COPD can in fact manifest itself as any of a number of phenotypes. This chapter is aimed at increasing the understanding of this subject.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Inflammation mediators; Phenotype.

1. Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – Teresópolis (RJ) Brasil.
Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Rua Professora Carmem Gomes, 333, Panorama, CEP: 25963-200, Teresópolis, RJ, Brasil. Tel: 55 21 9164-0967.
E-mail: pcotere@globo.com.

INTRODUÇÃO

A limitação ao fluxo aéreo nas vias respiratórias é um achado comum em diversas enfermidades pulmonares. Todavia, a denominação DPOC sempre foi usada para identificar a bronquite crônica e o enfisema pulmonar. No passado, a DPOC foi estudada com a premissa de que apenas dois tipos de pacientes seriam enquadrados nesse grupo — o tipo bronquítico e o tipo enfisematoso. O tipo bronquítico tem seu conceito baseado em dados clínicos — tosse produtiva com expectoração por ao menos 3 meses por ano, com evolução mínima de 2 anos. O tipo enfisematoso tem sua definição calcada em achados radiográficos — hiperinsuflação pulmonar, tórax “em tonel”, aumento do diâmetro anteroposterior, retificação da cúpula diafragmática e oligoemia na periferia dos campos pulmonares. Para sua confirmação, era imperioso determinar a obstrução brônquica através de espirometria — relação $VEF_1/CVF < 0,7$. Agregando os achados morfofuncionais às manifestações semiológicas, surgiram as denominações *blue bloater* e *pink puffer* para identificar os dois tipos de DPOC. A associação do perfil de cada um desses tipos clínicos com dois dos principais personagens de Cervantes, Dom Quixote e Sancho Pança, surgiu como licença poética, estereotipando esses pacientes. Dom Quixote, o “soprador rosado”, esquelético, longilíneo, dispneico, representava o enfisematoso. Sancho Pança, “pletórico cianosado”, brevílino, obeso, tossidor crônico, personificava o bronquítico. Na virada do milênio, com o avanço da ciência e tecnologia e com as pesquisas clínicas buscando evidências confiáveis, outras formas de expressão da enfermidade foram encontradas. À luz dos conhecimentos atuais, a DPOC deixou de ser considerada uma pneumopatia crônica e obstrutiva simplesmente. Trata-se de uma doença sistêmica, com importante envolvimento de células inflamatórias, com marcadores que podem ser monitorizados. Interpretando melhor os sintomas e sinais clínicos, dosagens laboratoriais, parâmetros funcionais e a avaliação da resposta ao tratamento, é possível subcategorizar os pacientes em diferentes fenótipos. A complexidade da doença é tão grande que abriga manifestações extrapulmonares, tais como desnutrição proteica, redução de massa corporal, atrofia muscular, resistência insulínica, depressão, ansiedade, policitemia ou anemia, trombofilia, disfunção sexual, refluxo gastroesofágico e osteoporose. Atualmente, as diferentes formas de apresentação da doença são tantas que as figuras de Dom Quixote e Sancho Pança (Figura 1) ficam na literatura médica como uma imagem romântica da DPOC do passado (1-3).



Figura 1 - Dom “Pink Puffer” Quixote e Sancho “Blue Bloater” Pança

A HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A DPOC se caracteriza por uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a diversas substâncias inaladas. Embora já se saiba da importância da poluição ambiental e da queima de biomassa como desencadeadores dos fenômenos patogênicos, o cigarro continua sendo o principal determinante. É válido afirmar que “tudo começa na primeira tragada”. Um processo heterogêneo e agressivo, com participação multicelular — macrófagos, linfócitos, eosinófilos, células dendríticas e neutrófilos — tem início nas pequenas vias aéreas. A ativação e a quimiotaxia das células inflamatórias induzem a liberação de mediadores. Ocorre hiperplasia de células caliciformes e hipertrofia de glândulas mucosas. A secreção glandular aumentada, agravada por redução do transporte mucociliar, provoca estase de muco. O aumento da permeabilidade vascular local acrescenta o edema de mucosa. As alterações estruturais surgem e podem progredir com comprometimento “a montante”, remodelando e estreitando cada vez mais os bronquíolos até determinar a limitação irreversível ao fluxo aéreo, com fibrose intensa, caracterizando o subtipo bronquítico puro. Se a progressão se dá “a jusante” da agressão inicial, com o desequilíbrio entre proteases (elastases, proteinases, catepsinas e metaloproteinases) e antiproteases ($\alpha 1$ -antitripsina, $\alpha 1$ -antiquimotripsina, inibidor de leucoprotease, cistatinas e inibidores de metaloproteinases) irá ocorrer uma ruptura de septos e paredes alveolares e aprisionamento aéreo nas unidades terminais, com hiperinsuflação, caracterizando o subtipo predomi-

nantemente enfisematoso. Alguns pacientes evoluem de forma duplamente infeliz, constituindo o “complexo bronquite-enfisema”. Em todos, o resultado final é má ventilação pulmonar com a progressão inexorável da doença (4,5).

A IMPORTÂNCIA DA INFLAMAÇÃO

É indiscutível que a evolução da doença guarda relação com a intensidade e a extensão do processo inflamatório. À semelhança da asma brônquica, a DPOC tem como essência uma resposta exagerada aos estímulos decorrentes dos mediadores inflamatórios. Na asma, o eosinófilo é o protagonista principal. Na DPOC, o neutrófilo é o responsável pelos eventos mais marcantes. Em ambas, há participação dos linfócitos. A inflamação, a hipoxemia e o stress oxidativo são determinantes nas alterações morfofuncionais das vias aéreas. A dosagem de óxido nítrico exalado e a citologia do escarro documentam esse envolvimento. A inflamação justifica as diferentes manifestações sistêmicas e as comorbidades. Avaliando as atrofia muscular e a desnutrição proteica, assim como a osteoporose, a resistência insulínica e a disfunção sexual, alguns estudos evidenciaram alterações significantes na dosagem de biomarcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, linfócitos CD4/CD8, determinadas interleucinas, tais como IL6 e IL8, TNF- α , inibidor da ativação do plasminogênio 1, citocinas, quimiocinas, fatores hormônio-simile, leptina, adiponectina, entre outros (6,7).

OS FENÓTIPOS DA DOENÇA

O bronquítico crônico e o enfisematoso representam o padrão clássico da DPOC. O primeiro cursa com hipoxemia marcante, desenvolve hipertensão pulmonar secundária e progride para cor pulmonale. O segundo apresenta dispneia intensa, eventualmente atenuada com a “respiração de lábios semicerrados”. Sua evolução é agravada por hipercapnia, terminando seus dias em insuficiência respiratória severa. O bronquítico evolutivamente sofre exacerbações, motivadas por infecções recorrentes, com episódios de agudização. Nesses momentos, apresenta acentuação da dispneia, aumento do volume e mudança na coloração do escarro (8). Existe uma correlação entre o número de exacerbações, a frequência de hospitalizações e a mortalidade. Esse é um fenótipo importante. O paciente predominante enfisematoso não costuma evoluir com insuficiência cardíaca direta, mas sim com alteração da complacência pulmonar e hiperinsuflação dinâmica, reduzindo a capacidade inspiratória e aumentando o volume residual, com alteração progressiva da difusão dos gases. Esse é outro fenótipo. De modo interessante, independentemente do grau de obstrução medida pelo VEF₁, as mulheres costumam apresentar dispneia mais frequentemente que os homens, sendo essa diferença entre os gêneros um determinante de fenótipos distintos. Entre “bronquíticos puros” alguns exacer-

bam mais que outros. Esses exacerbadores frequentes têm pior qualidade de vida e morrem mais cedo, o que caracteriza mais um fenótipo específico. O estado nutricional avaliado pelo índice de massa corpórea (IMC) pode ser um traço diferencial fenotípico. Valores de IMC inferiores a 21 kg/m² são considerados como um fator preditivo de mortalidade, independente dos valores de VEF₁. Há pacientes, com o chamado “complexo bronquite-enfisema”, que apresentam, simultaneamente, as manifestações comuns aos dois padrões tradicionais. Por fim, há os indivíduos que apresentam *overlap syndrome* — superposição de asma e DPOC. Alguns são asmáticos típicos — com história familiar, eosinofilia e atopia, mas que evoluem com remodelamento, obstrução fixa das vias aéreas e difícil controle. Outros possuem características marcantes de DPOC, todavia exibem algum grau de resposta aos corticosteroides e a obstrução melhora na prova broncodilatadora. Seriam fenótipos diferentes de uma mesma doença? Não há, ainda, evidências para tal afirmação (9,10).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPOC se constitui, hoje e certamente por muito tempo, em uma entidade desafiadora para os estudiosos. Quem desejar conhecer melhor as nuances da enfermidade e resolver investigar seus pacientes de forma mais abrangente terá que avaliar múltiplos desfechos, pois não há parâmetro isolado ideal. A avaliação da dispneia através de escalas, como a *Medical Research Council Dyspnea Scale* é um exemplo. A utilização de questionários de qualidade de vida, como *health-related quality of life* e *Saint George's Respiratory Questionnaire*, é outro exemplo, assim como a aferição do IMC. A monitorização dos marcadores inflamatórios é outra estratégia de estudo. Exames de imagem, como a radiografia ou TC de tórax ou de membros inferiores, têm sido usados como desfecho em alguns estudos. A avaliação funcional é fundamental para o diagnóstico e o prognóstico em qualquer caso. A medida do VEF₁, por espirometria, embora seja um exame simples e acessível, tem sido negligenciada na documentação dos casos (2). A aferição da fração inspiratória pela relação entre a capacidade inspiratória e a capacidade pulmonar total é outra forma de avaliar a função ventilatória. Não se pode esquecer a gasometria arterial. É importante também avaliar a capacidade de resistência ao exercício pelo teste de caminhada de seis minutos ou através de cicloergometria. Há ainda uma avaliação multidimensional — o índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*, mais conhecido como índice BODE — que tem sido empregada na correlação com a mortalidade nesses pacientes. O desafio que, a nós, médicos, é colocado implica em descobrir modos e meios de atenuar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida desses pacientes, assim como, dentro do possível, reduzir a mortalidade. Até

então, a batalha não tem sido vitoriosa. A progressão da doença, como já dito, é inexorável. O início e o final dessa história já são do conhecimento de todos — do primeiro cigarro ao último suspiro. Todavia, o grande desafio, a meu juízo, não está no começo ou no fim. A

grande batalha está no meio: depois que a inflamação começa e antes que o sopro da vida se acabe. Esse é o intervalo de tempo que a ciência médica precisa conhecer mais, estudar mais, intervir mais, para extê-lo cada vez mais (11-13).

REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009, 33(5) 1165-1185.
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopes MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*, 2005 Nov 25; 366(9500): 1875-81.
3. Cafarella P, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology*, 2012 May; vol 17 (4):627-638.
4. Gaki E, Kontogianni K, Loukides S et al. Associations between BODE Index and systemic inflammatory biomarkers in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2011 Dec, vol 8 (6): 408-413.
5. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Fenotipos clínicos de la EPOC. Identificación, definición e implicaciones para las guías de tratamiento. *Arch Bronconeumol*, 2012 Mar; 48(03):86-98.
6. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. DOI 10.1007/11739-011-0700-x – published online:01.10.2011.
7. Collins EG, Halabi S, Langston M, Schnell T, Tobin MJ, Laghi F. Sexual dysfunction in men with COPD: impact on quality of live and survival. *Lung*. 2012 Oct; 190(5): 545-56. DOI 10.1007/s00408-012-9398 - published online: 03.07.2012.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
9. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Fabbri LM, Rabe KF et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes - the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, Vol 182. pp 598–604.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A ET AL. Suscetibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N.Eng.J.Med*. 2010, 363: 1128-38
11. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, Torres JP, Celli BR et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictor of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*, 2008, 134(4): 746-752.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004, 350; 1005-12.
13. Oliveira PC. DPOC - o início, o fim e o meio. Editorial. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas 2009*;1(1):5-6.