

ÍNDICE:

RESUMO.....	3
INTRODUÇÃO.....	4
MATERIAL E MÉTODOS/ A DPOC.....	6
INFLAMAÇÃO LOCAL E SISTÊMICA NA DPOC.....	9
DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	22
HIPERTENSÃO PULMONAR.....	36
CANCRO.....	38
ANEMIA.....	40
DEPRESSÃO.....	44
CAQUEXIA.....	51
OSTEOPOROSE.....	56
MIOPATIA.....	60
DIABETES MELLITUS TIPO II.....	69
SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	72
TRATAMENTO.....	76
CONCLUSÃO.....	81
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS.....	82
GLOSSÁRIO DE FIGURAS.....	85

BIBLIOGRAFIA.....88

RESUMO

Os estudos mais recentes indicam que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma doença complexa que envolve mais do que a obstrução aérea. Como a DPOC tem por base uma resposta inflamatória anômala ao tabaco e outras partículas nocivas, o “spill-over” de mediadores inflamatórios pode resultar em manifestações sistêmicas. Exemplos dessas comorbidades são as doenças cardiovasculares, hipertensão pulmonar, cancro pulmonar, anemia, caquexia, diabetes, miopatia, osteoporose, depressão e apneia obstrutiva do sono. Um melhor entendimento da origem e consequências da inflamação sistêmica e potenciais terapêuticas poderão levar a um melhor tratamento dos doentes com DPOC.

Palavras-chave: DPOC, inflamação sistêmica, mediadores inflamatórios, comorbidades, tratamento anti-inflamatório.

ABSTRACT

Latest studies shows that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex disease involving more than airflow obstruction. As COPD results from an abnormal inflammatory response to tobacco and other noxious particles, the “spill-over” of inflammatory mediators may result in systemic manifestations. Examples of this comorbidities are cardiovascular diseases, pulmonary hypertension, lung cancer, anemia, caquexy, diabetes, myopathy, osteoporosis, depression and obstructive sleep apnea. A better understanding of the origin and consequences of systemic inflammation and potential therapies, will most likely lead to better care of patients with COPD.

Keywords: COPD, systemic inflammation, inflammatory mediators, comorbidities, anti-inflammatory treatment.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma condição patológica associada a limitação do fluxo aéreo não totalmente reversível. Esta limitação é habitualmente progressiva e associada a uma resposta anómala dos pulmões a partículas nocivas ou gases. Esta traduz-se por um estado de inflamação crónica das vias aéreas e parênquima pulmonar tendo como resultado a bronquite e o enfisema, respectivamente.

Esta doença constitui-se como a quarta causa de morte no mundo[1] mas a Organização Mundial de Saúde prevê que em 2020 ascenda a terceira, só ultrapassada pelo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral.

A prevalência desta enfermidade continua a aumentar na mesma medida que o consumo de tabaco e a esperança média de vida aumentam o que acarreta pesados custos, tanto humanos como materiais.

Relativamente negligenciada e subvalorizada no passado - refira-se que em 1996 a DPOC recebeu a menor quantia de fundos do Instituto Nacional de Saúde nos EUA entre trinta causas de morte – esta doença tem vindo a ser alvo de uma melhor e maior pesquisa e aquisição de conhecimentos.

A doença é induzida pela inalação de gases nocivos (especialmente o fumo do tabaco) e partículas do ar, de que resulta um estado de inflamação crónica com aumento de células e marcadores inflamatórios como os neutrófilos e o TNF α bem como um aumento do stress oxidativo.

Afectando primeiramente as vias aéreas e o parênquima pulmonar daí resultando bronquite e enfisema, a inflamação local pode alastrar-se e acometer diversos órgãos resultando num processo sistémico.

Uma das áreas em que o desenvolvimento científico mais tem progredido é no reconhecimento da importância da inflamação e repercussão sistêmica na DPOC.

A repercussão sistêmica associa-se a uma elevada morbidade e mortalidade materializada em diversas manifestações patológicas de que as doenças cardiovasculares representam a mais preocupante das afecções.

A inflamação sistêmica e sua repercussão em doentes com DPOC constitui-se como o tema deste trabalho de revisão, visando um estudo do estado da arte no que concerne à compreensão da fisiopatologia e tratamento das manifestações extra-pulmonares associadas à DPOC: hipertensão pulmonar, doença cardíaca, cancro, anemia, diabetes, osteoporose, caquexia, miopatia, depressão e apneia obstrutiva do sono.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho resultou da pesquisa e leitura de artigos seleccionados do sítio internacional de publicação de artigos científicos na Internet, PUBMED. A pesquisa foi subordinada às palavras-chave: “DPOC”, “manifestações sistêmicas”, “comorbilidades”, “inflamação sistêmica”. Desta pesquisa realizada em Novembro de 2010, resultaram 176 artigos. Destes foram seleccionados 60 artigos tendo em conta a sua maior objectividade relativamente à temática abordada.

A DPOC

Esta doença tem como base uma limitação do fluxo aéreo por uma resposta inflamatória a partículas nocivas ou gases, especialmente o fumo do tabaco, podendo manifestar-se por tosse, expectoração e dispneia de esforço nas fases iniciais.

O diagnóstico de DPOC deverá ser feito por espirometria. Na realização da espirometria, deverão ser medidos: a Capacidade Vital Forçada CVF-(Forced Vital Capacity - FVC) e o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo VEMS (Forced Expiratory Volume - FEV₁). Deverá depois calcular-se o índice FEV₁/FVC.

Os resultados da espirometria são expressos em percentagem do previsível usando valores normais adequados ao sexo, idade e altura da pessoa. Os doentes que sofrem de DPOC evidenciam tipicamente um decréscimo do índice FEV₁/FVC e depois do valor do FEV₁.

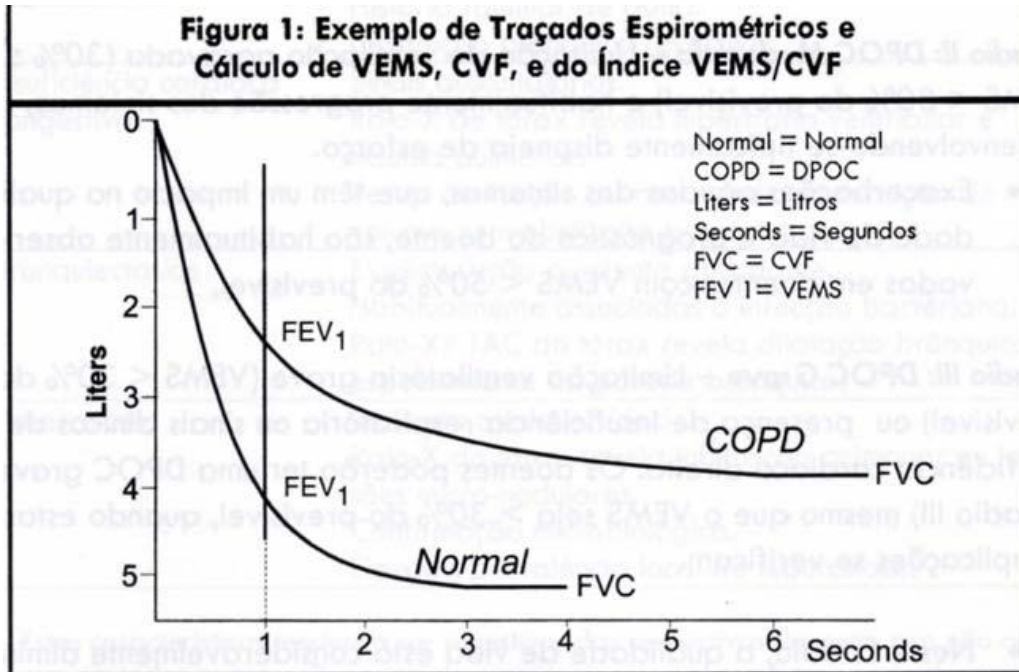


Figura 1: Gráfico que demonstra os níveis de FEV1 e FVC em indivíduos normais e com DPOC. (retirado de GOLD – Iniciativa global para a DPOC, 2010)

Classificação da DPOC por Gravidade:

- Doente em Risco - Tosse crónica e produção de expectoração; a função pulmonar é ainda normal.
- Estadio I: DPOC Ligeira - Ligeira limitação ventilatória ($FEV1/FVC < 70\%$ mas $FEV1 \geq 80\%$ do previsível) e, em regra, mas não sempre, tosse crónica e produção de expectoração. Neste estadio, o indivíduo pode não se aperceber que a sua função pulmonar se encontra alterada.

- Estadio II: DPOC Moderada - Limitação de ventilação agravada ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ do previsível) e habitualmente progressão dos sintomas, desenvolvendo-se tipicamente dispneia de esforço.
- Estadio III: DPOC Grave - Limitação ventilatória grave ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ do previsível).
- Estadio IV: DPOC Muito Grave – Limitação ventilatória severa ($FEV1 < 30\%$ ou $< 50\%$ com a presença de insuficiência respiratória crónica)

INFLAMAÇÃO LOCAL E SISTÊMICA NA DPOC

Na DPOC a inflamação e remodelação crónica resultam em obstrução do fluxo aéreo, hiperinsuflação do pulmão com perda da capacidade elástica levando por conseguinte a distúrbios das trocas gasosas. Também a inflamação do parênquima, o stress oxidativo, a apoptose e a proteólise resultam na destruição enfisematosa das paredes alveolares [2]. Tudo isto leva às apresentações típicas da DPOC: bronquite ou enfisema.

Em seguida ficam explicitados os diversos intervenientes naquilo que se pode chamar de síndrome inflamatório sistémico crónico (SISC) [3], pedra basilar na fisiopatologia das doenças associadas à DPOC.

A resposta inflamatória do pulmão é caracterizada por aumento no número de neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, concentrações aumentadas de citocinas proinflamatórias como LTB₄, IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α e evidência de stress oxidativo. A inflamação crónica na DPOC leva à produção e libertação de citocinas que contribuem tanto localmente como sistemicamente.[4]

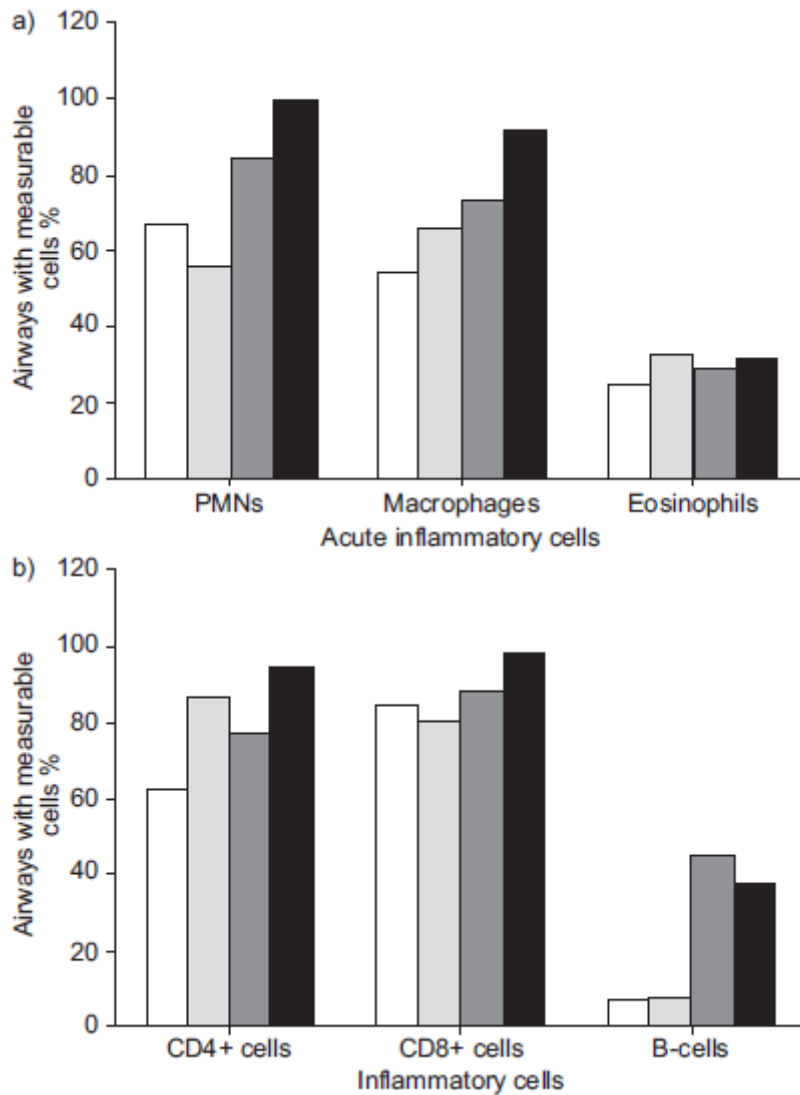


Figura 2 : Extensão da resposta inflamatória medida como a percentagem de vias aéreas contendo Polimorfonucleares (PMN), macrófagos, eosinófilos e linfócitos T e B. Cada cor mais escura representa um estadio mais severo de DPOC. (retirado de Rennard, S.I., Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities, 2007)

Embora o início da libertação de citocinas seja predominantemente determinado pelo consumo de tabaco, esta continua mesmo após a cessação tabágica como demonstrado por Hogg, J.C. et al (2002) citado por [2] .

A resposta inflamatória sistêmica é caracterizada pela mobilização e activação de células inflamatórias para a circulação, pela produção de proteínas de fase aguda e por um aumento nos mediadores inflamatórios em circulação.[2]

Em pacientes com DPOC estável tem sido detectado na sua expectoração, níveis aumentados de mediadores pró-inflamatórios como as IL-6, IL-8, IL-1 β e o factor de necrose tumoral α (TNF- α).

O TNF- α é capaz de induzir apoptose em diversos sistemas celulares incluindo o sistema musculo-esquelético em pacientes com perda de peso durante a DPOC.[5] Também o receptor de TNF- α 55 (sTNF-R55) se encontra aumentado e mostra uma relação inversa com o FEV1.[6].

Ocorre igualmente libertação de elastase através de citocinas como o TNF- α o que provoca lesões dos tecidos pulmonares.

A leptina, proteína sintetizada pelo tecido adiposo, actua no sistema imunitário como citocina pró-inflamatória induzindo a activação de linfócitos T. Num estudo com ratos, a leptina demonstrou modelar o recrutamento de neutrófilos, células dendríticas e linfócitos T.[7]. Também Sin and Man (2003) citados por [7] demonstraram que aqueles que têm pior função pulmonar, são os que têm níveis mais elevados de leptina.

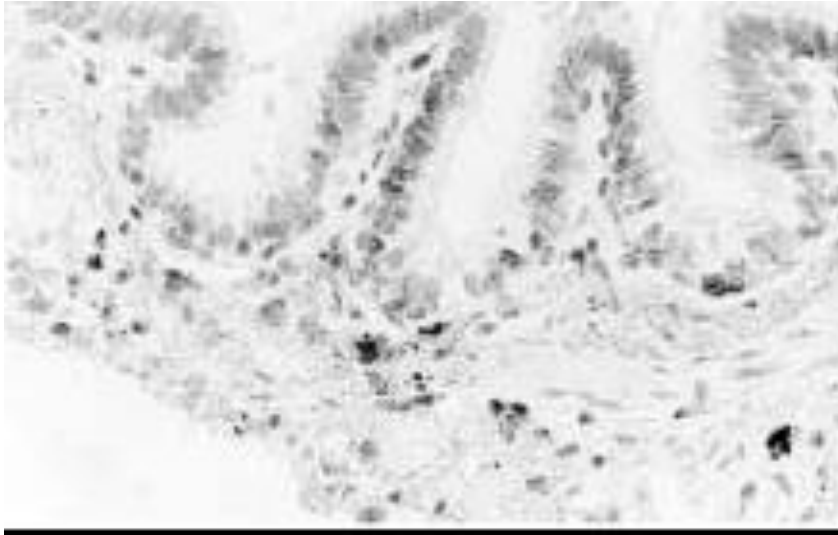


Figura 3 : Microfotografia evidenciando a infiltração de linfócitos T numa via aérea num doente com DPOC. (retirado de Rennard, S.I., Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities, 2007)

Citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 parecem estar diminuídas em pacientes com DPOC, agravando ainda mais o processo.

IL-6, IL-1 β e TNF- α são responsáveis pela resposta de fase aguda. Esta resposta origina PCR, fibrinogénio e outros factores de coagulação que estão associados a eventos tromboembólicos cardiovasculares.

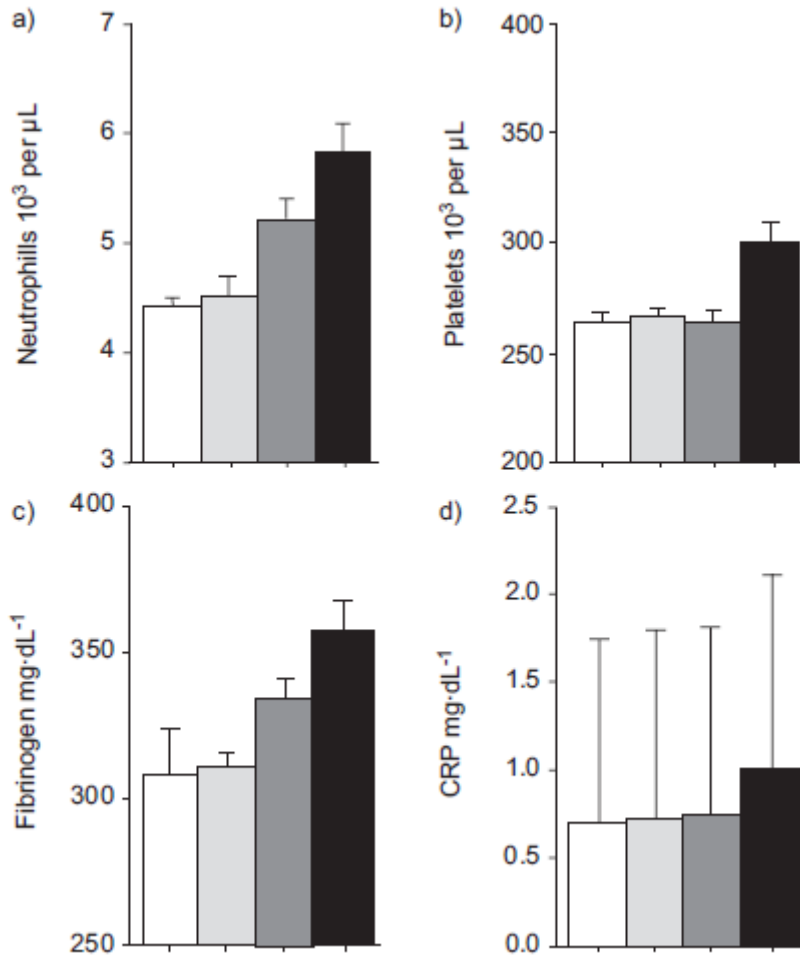


Figura 4 : Concentrações séricas de marcadores inflamatórios – neutrófilos, plaquetas, fibrinogénio e PCR- em doentes com DPOC. Cada cor mais escura representa um estadio mais severo de DPOC. (retirado de Rennard, S.I., Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities, 2007)

A proteína C-reativa (PCR) é o marcador por excelência da resposta de fase aguda e Sin and Man (2003) citados por [2] demonstraram que indivíduos com obstrução aérea severa tinham 2,47 vezes mais probabilidade de terem PCR elevada. Esta tem implicações no desenvolvimento de enfarte do miocárdio e angina instável, condições associadas á DPOC. Outra proteína de fase aguda a estar aumentada é o fibrinogénio. Wedzicha, J.A. et al (2000) citados por [2] mostraram que durante as exacerbações da

DPOC, os níveis plasmáticos de fibrinogénio estavam elevados, o que contribui para uma anormal hemostase e trombose.

Há um aumento de proteína amilóide sérica A durante as exacerbações da DPOC. Esta é igualmente uma proteína de fase aguda libertada pelo fígado através da acção de citocinas pró-inflamatórias. Esta proteína tem efeitos pró-inflamatórios como a activação de neutrófilos, monócitos e linfócitos Th bem como do NF-κB.[8]

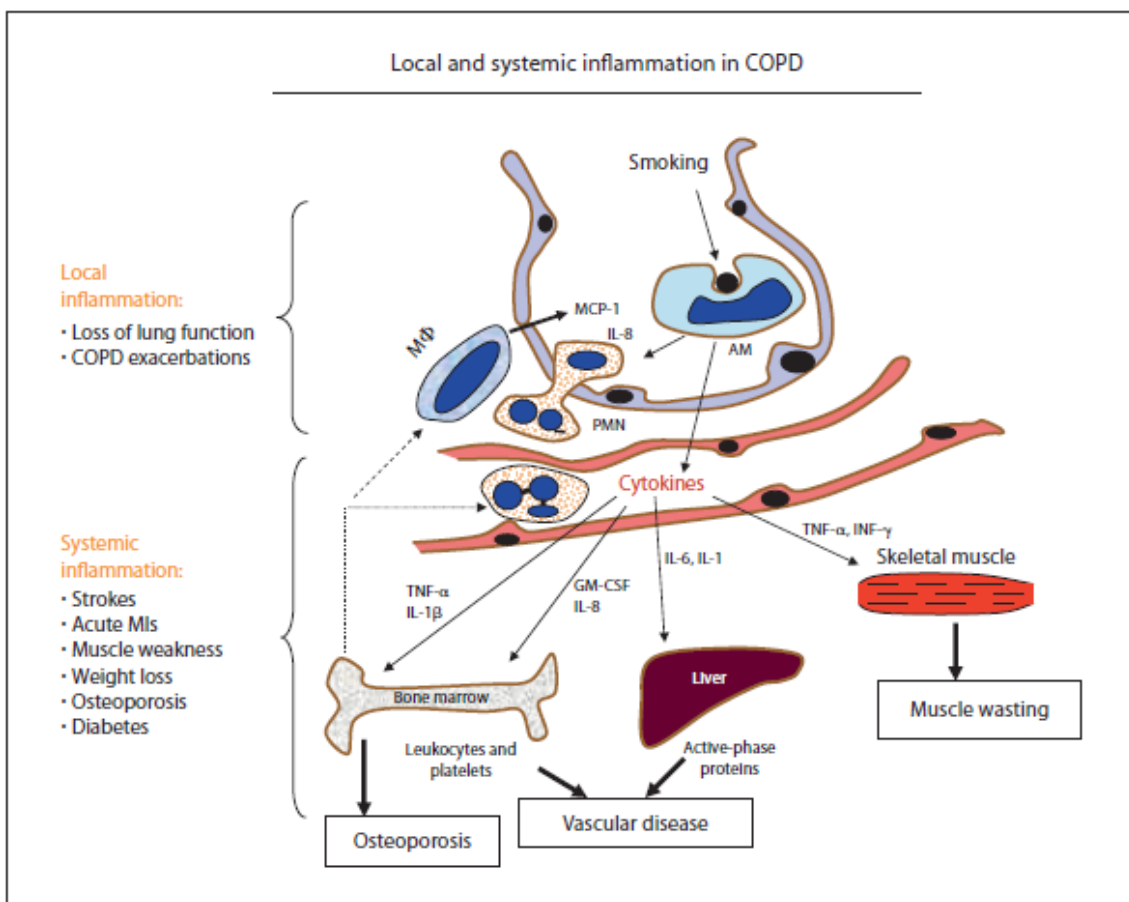


Figura 5: Inflamação local/sistémica e patologias associadas na DPOC (retirado de van Eeden et al, 2008, *Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease*)

Outro componente importante na resposta inflamatória sistémica é a estimulação do sistema hematopoiético da medula óssea com a libertação de leucócitos e plaquetas para a circulação. O consumo crónico de tabaco aumenta o número de leucócitos circulantes. IL -8, IL-6 E G-CSF têm efeitos estimulantes na medula óssea e são potenciais candidatos a esta resposta anómala da medula na DPOC.[2]

A exposição das células epiteliais pulmonares ao fumo do tabaco aumenta a actividade quimiotáctica de neutrófilos e monócitos através da proteína 1 quimiotáctica de monócitos (MCP-1) e do factor estimulante de colónias granulocíticas (G-CSF).

Os monócitos circulantes libertam mais metaloproteinases da matriz (MPM) em pacientes com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis [8]

Em monócitos isolados de pacientes com DPOC há um aumento de NF-kB, o que poderá indicar que este factor de transcrição possa estar envolvido na activação de monócitos circulantes.[6]

Há um incremento do stress oxidativo através da expressão do factor de transcrição NF-kB o que ainda aumenta mais a infiltração das vias aéreas por neutrófilos. O NF-kB facilita a degradação das cadeias pesadas de miosina através do complexo ubiquitina-proteossoma.[9]

Há um aumento dos marcadores de stress oxidativo e uma diminuição da capacidade antioxidante[10]. Rahman, I. et al (1996) citado por [10] encontraram um desequilíbrio no estado redox em pacientes fumadores e durante exacerbações da DPOC e a evidência da persistência do aumento do stress oxidativo no plasma de pacientes com DPOC através da detecção de níveis elevados de produtos de peroxidação lipídica.

Um aumento na actividade do citocromo oxidase, a enzima terminal da cadeia respiratória mitocondrial, foi reportado por Sauleda, J. et al (2000) citado por [11] nos linfócitos de pacientes com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis.

Adicionalmente à inflamação, o endotélio fica activado com a sobrerregulação da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1) e a molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1) o que contribui para agravar o processo aterosclerótico em doentes com DPOC.[2]

Importante também é a evidência de que as substâncias inaladas como os poluentes do ar podem levar a uma resposta inflamatória sistémica.

Muitos modelos animais e in vitro demonstraram a associação entre a inflamação pulmonar e sistémica. Em coelhos, Terashima, T. et al (1997) e Mukae, H. et al (2001) citados por [2] demonstraram que a inflamação pulmonar induzida por partículas poluentes induzia um estado de leucocitose e trombocitose. A magnitude da resposta correlacionava-se com a quantidade de partículas fagocitadas pelos macrófagos alveolares.

Os macrófagos alveolares (MA) são o mais provável elo de ligação entre o processo no pulmão e a resposta sistémica pois são as células responsáveis pela ingestão e eliminação das partículas inaladas [5]. A interacção dos MA com as partículas atmosféricas aumenta a sua actividade fagocítica, a produção oxidante e a libertação de mediadores inflamatórios como o TNF- α [5]. Tudo isto é acompanhado por um aumento de citocinas inflamatórias circulantes, disfunção endotelial microvascular e estimulação da medula óssea para a produção de leucócitos e plaquetas.

A instilação de mediadores segregados por MA expostos a partículas com diâmetro < 10 µm ex vivo provoca uma resposta da medula óssea similar àquela produzida pela instilação directa das partículas nos pulmões [5]. Isto sugere que os MA são capazes de iniciar tanto uma resposta local como sistémica.

Terashima, T. et al. (1998) citados por [5] demonstraram que os MA, quando estimulados pelo fumo do tabaco, produziam factores como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 bem como GM-CSF e G-CSF.

Estudos demonstraram num grupo de fumadores com DPOC uma significativa correlação entre a inflamação aérea e a inflamação sistémica, especialmente entre os níveis de IL-8 da expectoração e de IL-6 do plasma.[11]

Rusznak, C. et al (2000) citados por [5] estudaram culturas de células epiteliais brônquicas expostas a fumo de tabaco em pacientes sem DPOC e com a doença. Concluíram que as células dos fumadores portadores de DPOC eram diferentes com aumento da permeabilidade transepitelial e redução do efeito protector da glutathione celular, um importante anti-oxidante intracelular. O fumo do tabaco estimula a libertação de IL-1, IL-8, G-CSF e MCP-1 das células epiteliais brônquicas, indicando a importância do epitélio respiratório em toda a cascata da inflamação sistémica.[2]

As alterações encontradas na inflamação pulmonar são similares às encontradas na inflamação sistémica. Burnett, D. et al (1987) citados por [5] mostraram que neutrófilos isolados de pacientes com DPOC tinham uma maior quimiotaxia em resposta a um péptido quimiotáctico e uma aumentada proteólise extracelular.

Sapey, E. et al (2008) citados por [5] descobriram que os níveis elevados de IL-1 β , TNF- α E LTB4 na expectoração correlacionam-se negativamente com o índice de massa corporal (IMC) suportando a hipótese de que a inflamação pulmonar possa estar associada à inflamação sistêmica, pois esta também apresenta baixos IMCs.

O conceito de “spill-over” inflamatório, ou seja, o alastrar do processo com origem nos pulmões a todo o organismo também é sustentado pela análise da proteína do surfactante D (SP-D), produzida e secretada pelos pneumócitos tipo II e células epiteliais bronquiolares não ciliadas. Este é um bom parâmetro para avaliar a permeabilidade e a integridade da barreira alvéolo-capilar. Os estudos mais recentes demonstram níveis aumentados de SP-D no soro de pacientes com DPOC [6], o que revela que mediadores inflamatórios com origem nos pulmões podem atingir a circulação sistêmica.

Também Kennedy, S.M. et al. (1984) citados por [7] identificaram uma maior permeabilidade membrana alvéolo-capilar em pacientes com DPOC comparando com indivíduos saudáveis. Esta medição foi feita usando ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) marcado com Tc99m a seguir à sua inalação e posterior clearance para o sangue dos capilares alveolares.. Wollmer and Evander (1994) citados por [7] demonstraram que o clearance de DTPA é inversamente proporcional ao FEV1, daí resultando que os indivíduos com pior função pulmonar têm os mais elevados valores de permeabilidade.

Vários estudos têm relevado o papel do tecido adiposo (obesidade) na gênese da inflamação sistêmica. A DPOC conduz a inatividade que por sua vez leva a obesidade. A prevalência de obesidade é grande em doentes com graus ligeiros a moderados de DPOC (em graus severos de DPOC predomina a caquexia). Nestes a inflamação crônica

do tecido adiposo em resposta à hipóxia crónica dos adipócitos pode levar à libertação de diversos mediadores inflamatórios como a leptina, inibidor do activador tecidual do plasminogénio, lipoproteína lipase, componentes do SRAA, TNF- α e IL-6. Este facto indica-nos que a inflamação sistémica na DPOC tem origem não só nos pulmões mas em outros tecidos periféricos que agravam o processo.[12]

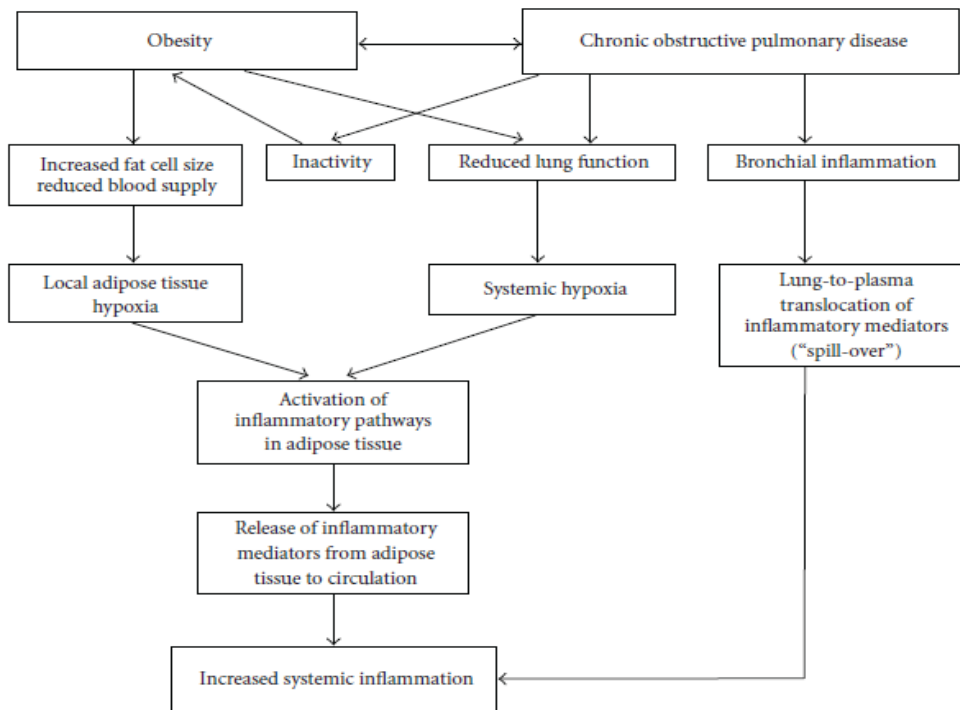


Figura 6: Esquema representativo da possível influência da inflamação do tecido adiposo na inflamação sistémica na DPOC (retirado de Tkacova, R., 2010, *Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives.*)

A figura seguinte pretende ilustrar possíveis mecanismos que expliquem como a inflamação pulmonar pode atingir outros órgãos. Esta comunicação pode ser mediada por citocinas, quimiocinas e espécies reactivas de oxigénio geradas no pulmão e

libertadas para a corrente sanguínea. Estes mediadores inflamatórios também podem ser originados das células imunitárias, fígado ou medula óssea. Tudo isto leva à activação de diferentes vias da resposta inflamatória sistémica.

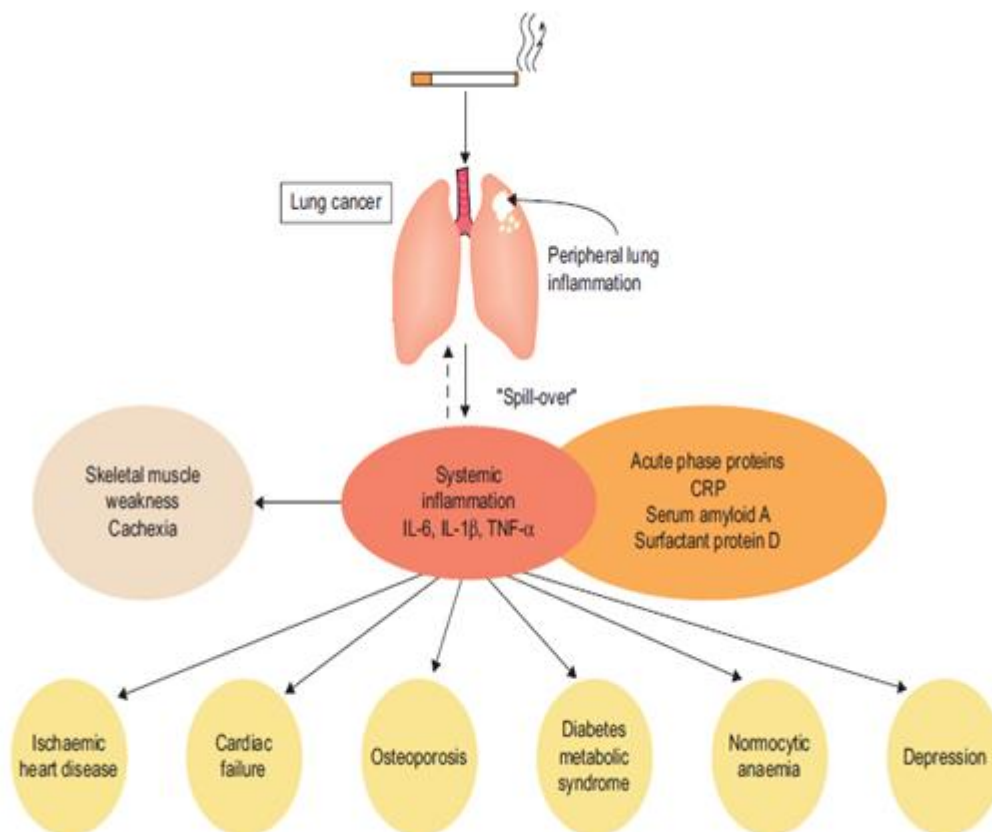


Figura 7: Esquema representativo da importância da inflamação sistémica na origem de diversas patologias. (retirado de Barnes, P.J. e B.R. Celli, 2009, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*)

É reconhecido que doenças sistêmicas como a disfunção muscular esquelética, doenças cardiovasculares, osteoporose, anemia, diabetes, depressão, caquexia, apneia obstrutiva do sono são mais comuns na DPOC, o que pode significar que todas têm uma base fisiopatológica similar baseada na inflamação. Em seguida analisar-se-á separadamente cada uma das manifestações sistêmicas associadas à DPOC.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Os pacientes com DPOC têm um risco aumentado de eventos aterotrombóticos sendo a doença isquêmica miocárdica uma das mais importantes causas de morte nestes doentes.[13]

No Lung Health Study as causas cardiovasculares foram responsáveis por 42% das hospitalizações em doentes com DPOC em comparação com as causas respiratórias (14%) [14].

Um estudo de coorte levado a cabo no Canadá demonstrou a maior probabilidade de doenças cardiovasculares em doentes com DPOC. Assim comparados com a população saudável, estes doentes apresentaram um risco 1,76 maior de arritmia, 1,61 de angina, 1,61 de enfarte agudo do miocárdio e 3,84 de insuficiência cardíaca congestiva.[14].

Segundo Zureik, M. et al (2001) citados por [18] uma redução no FEV1 está associada a um aumento na velocidade da onda de pulso, uma medição que avalia a rigidez arterial, a disfunção endotelial e a aterosclerose.

Pelo menos quatro factores estão subjacentes ao estado aterotrombótico nestes doentes: inflamação sistémica crónica, estado de hipercoagulabilidade, activação plaquetar e stress oxidativo.

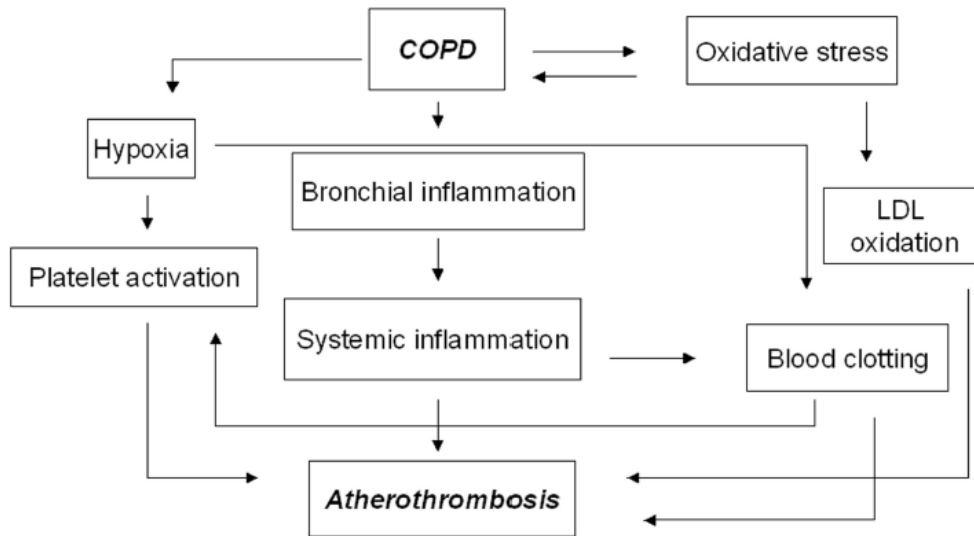


Figura 8: Esquema ilustrativo das interações entre os diferentes factores causais de aterosclerose na DPOC. (retirado de Fimognari et al, 2008, *Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease.*)

Inflamação sistêmica:

Alguns marcadores inflamatórios como a PCR e o fibrinogénio estão implicados na formação da placa aterosclerótica. Os níveis elevados de IL-6 e IL-1 β estimulam os hepatócitos a produzir PCR e fibrinogénio.

Também ocorre um aumento na absorção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pelos macrófagos de que resulta a formação de células espumosas e uma maior expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais segundo Pasceri et al (2000) [15]

Os níveis de TNF- α encontram-se aumentados devido à hipóxia que inicia a expressão de factores tecidulares nos monócitos e endotélio, iniciando a cascata de coagulação segundo Esmon, C.T. (2000) citado por [16].

Estado de hipercoagulabilidade:

Independentemente do estado actual de fumador, os níveis plasmáticos de fibrinogénio e outros marcadores de coagulação encontram-se elevados em indivíduos com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis segundo Wedzicha, J.A. et al (2000) citados por [16]. Importante também é a constatação que os níveis de fibrinogénio aumentam ainda mais durante as exacerbações da DPOC[16]

A inflamação presente na DPOC pode levar a este estado de hipercoagulação pois promove a expressão de genes de factores tecidulares nas células endoteliais segundo Esmon, C.T. (2000) e Libby, P.(2001) citados por [16]. Também a hipóxia presente nestes doentes pode levar à diminuição de expressão de trombosmodulina e ao aumento de factor X segundo Ogawa, S. et al (1990) citados por [16].

Activação plaquetar:

Vários estudos apontam aumento da agregação plaquetar nos doentes hipoxémicos com DPOC segundo Cordova, C. et al, (1985) e Wedzicha, J.A. et al (1991) citados por [16].

Esta relação foi estudada através da medição do 11-desidro-tromboxano B2 (11-d-TxB2), o metabolito urinário do TxB2, eicosanóide libertado pelas plaquetas activadas. Foi demonstrado por Davi, G. et al (1997) citados por [16] que os níveis de 11-d-TxB2 eram substancialmente mais elevados em pacientes com DPOC. Este dado sugere fortemente que existe uma relação entre a hipóxia e a activação plaquetar, pois a hipóxia leva a alterações na membrana plaquetar, com aumento da actividade da ciclooxigenase-1 (COX-1) levando à posterior formação de tromboxano.

Stress oxidativo:

O peróxido de hidrogénio, um marcador de stress oxidativo nos pulmões, encontra-se elevado em doentes com DPOC, independentemente da actividade tabágica como referem Nowak, D. et al. (1999) citados por [16].

O stress oxidativo promove a peroxidação de ácidos gordos polinsaturados, de que são exemplo os isoprostanos-F2, produtos resultantes da peroxidação do ácido araquidónico. A medida destes na urina é um dado importante para detectar o stress oxidativo e a consequente oxidação de LDL. Assim foi detectado por Praticó, D. et al. (1998) citados por [16] uma excreção aumentada de isoprostanos-F2 em doentes com DPOC.

Esta susceptibilidade para a oxidação LDL, é algo que muito contribui para a agregação plaquetar.

Outro dado importante e pesquisado nestes pacientes é a activação neurohormonal, principalmente a sobreactivação simpática, com libertação aumentada de catecolaminas e diminuição do tónus vagal. [16]

Em modelos animais é demonstrado que a activação simpática é um efeito potenciador da inflamação sistémica como referem Woiciechowsky, C. et al (1998); Borovikova, L.V. et al (2000) e Li, M. et al (2004) citados por [16].

Rigidez arterial:

A rigidez arterial aumentada leva a pressões sistólicas aórticas aumentadas, aumento do afterload ventricular esquerdo e diminuição da perfusão coronária.

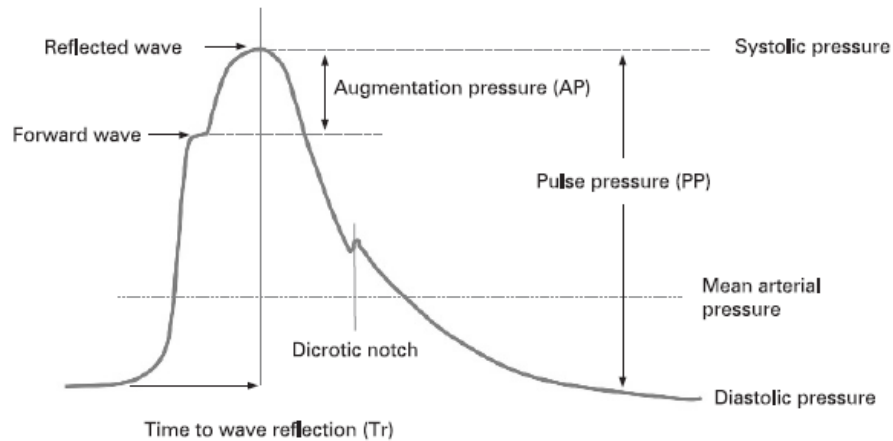


Figura 9: Esquema ilustrativo da onda de pulso arterial. (retirado de Mills, N.L., et al., 2008, *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk.*)

A pressão de aumento é a diferença entre a onda reflectida e a onda avançada. Esta medida também pode ser definida como a diferença entre o primeiro e o segundo pico sistólico. Esta pressão de aumento é maior nos doentes com DPOC pois apresentam maior rigidez arterial e maior reflexão de onda.

A reflexão de onda é tanto menor quanto maior for a rigidez arterial e é uma medida da velocidade de pulso. Este tempo para a reflexão de onda encontra-se diminuído nos pacientes com DPOC.

Estes resultados são consistentes com as maiores pressões sistólicas e diastólicas presentes nos indivíduos com DPOC.

É plausível concluir que a maior rigidez arterial na DPOC se encontra associada a um aumento nas pressões sistólicas e diastólicas.

Várias hipóteses tentam explicar estes dados como um aumento excessivo da actividade da elastase dos neutrófilos de que resulta um consumo de fibras elásticas da túnica médias das artérias levando á rigidez, ou também igualmente importante é a detecção de disfunção endotelial associada à inflamação sistémica com a demonstração de que níveis elevados de PCR correlacionam-se com rigidez arterial[17].

	Healthy controls (n = 103)	COPD with CV comorbidity (n = 47)	COPD without CV comorbidity (n = 55)	p Value
Heart rate (bpm)	67 (1)	69 (2)	69 (2)	0.621
Peripheral sBP (mm Hg)	132 (2)	149 (3.5)	146 (3)	0.000
Peripheral dBP (mm Hg)	78 (1)	82 (2)	83 (2)	0.019
Peripheral MAP (mm Hg)	96 (1)	105 (2)	104 (2)	0.000
Peripheral PP (mm Hg)	54 (1)	68 (3)	63 (2)	0.000
Central sBP (mm Hg)	123 (2)	137 (3)	134 (3)	0.000
Central dBP (mm Hg)	79 (1)	83 (2)	84 (2)	0.011
Central MAP (mm Hg)	99 (1)	105 (2)	104 (2)	0.045
Central PP (mm Hg)	45 (1)	54 (3)	51 (2)	0.001
Augmentation pressure (mm Hg)	14 (1)	17 (1)	16 (1)	0.016
Augmentation index (%)	30 (1)	31 (2)	31 (1)	0.628
Time to reflection (ms)	137 (2)	131 (2)	131 (2)	0.015

Values are mean (SEM).

Groups compared with ANOVA.

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; dBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; PP, pulse pressure; sBP, systolic blood pressure.

Figura 10: Tabela com valores de pressões arteriais em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades.(retirado de Mills, N.L., et al., 2008, *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk.*)

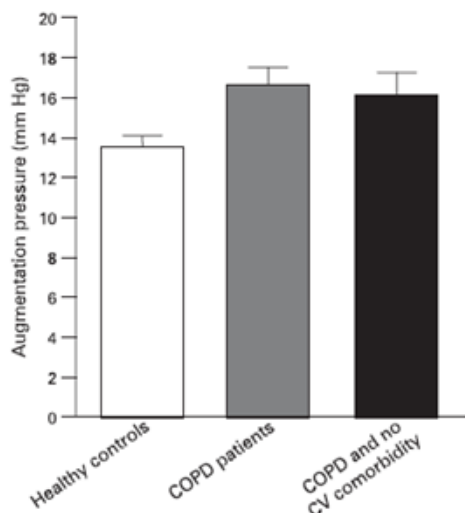


Figura 11: Gráfico que demonstra o aumento de pressão arterial em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades. (retirado de Mills, N.L., et al., 2008, *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk.*)

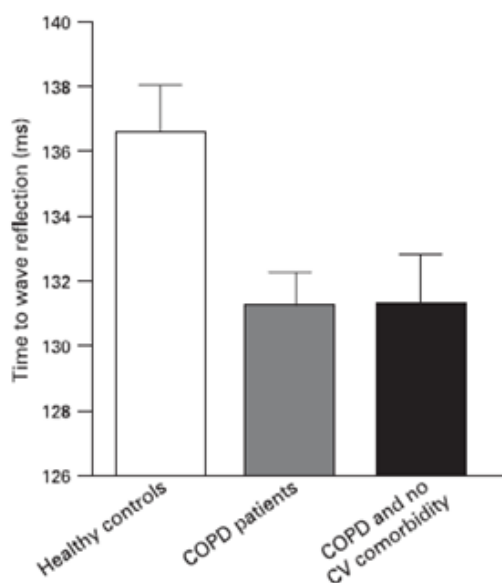


Figura 12: Gráfico com o tempo para reflexão de onda em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades. (retirado de Mills, N.L., et al., 2008, *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk.*)

A pobre função pulmonar nos doentes com DPOC tem demonstrado ser um melhor factor de previsão de doenças cardiovasculares do que factores há muito estabelecidos como a concentração sérica de colesterol.[18]

O persistente estado de inflamação sistémica tem-se revelado uma das peças centrais no desenvolvimento da formação do trombo plaquetar como demonstrado atrás.

Como demonstrado nas tabelas abaixo fica a relação que existe entre os níveis de PCR, fibrinogénio e células da inflamação entre os diferentes estados de obstrução na DPOC.

A PCR deposita-se nas paredes arteriais, e interagindo com outros mediadores inflamatórios, forma células espumosas, os “blocos construtores” das placas ateroscleróticas.[18].

A pressão arterial também revelou aumentar á mediada que o estado de DPOC se agrava.

Comparado com os controlos, os pacientes com DPOC têm uma probabilidade cerca de 2 vezes maior de desenvolver enfarte miocárdico.

	Airflow Obstruction				P for Trend†
	None	Mild	Moderate	Severe	
Sinus rhythm, %	86.4	83.5	83.1	78.1*	0.102
Probable/possible prior myocardial infarction, %	14.6	21.1	22.8*	29.7*	0.001
CIIS	6.5±0.2	7.9±0.4	10.0±0.5*	11.2±0.8*	0.001
Left ventricular mass index, g/m ²	106.6±0.6	109.4±1.1	109.9±1.8	106.3±2.2	0.098
Left ventricular hypertrophy, %	11.8	10.8	15.0	13.4	0.478
Right-axis deviation (QRS or P), %	3.6	6.1	7.8*	24.3*	0.001
Right ventricular hypertrophy, %	21.9	22.4	21.5	13.2*	0.105

Figura 13: Tabela com diferentes morbidades cardíacas segundo diferentes graus de DPOC. (retirado de Sin, D.D. and S.F. Man, 2003, *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.*)

	Airflow Obstruction			
	None (n=4559)	Mild (n=1044)	Moderate (n=796)	Severe (n=230)
Demographics				
Age, y	63.2±0.3	68.1±0.5*	66.0±0.4*	66.4±0.7*
Male sex, %	40.8	58.3	52.1	50.4*
Married, %	67.5	67.9	65.4	58.5
Black, %	9.2	6.5*	7.7	5.4*
White, %	87.5	92.1*	89.8	91.3
Current smokers, %	14.4	21.9	38.4	42.4*
Lifetime nonsmokers, %	52.2	31.1	20.6	15.7
History of smoking, pack-years†	27.4±1.1	35.5±1.1*	43.4±1.1*	51.4±1.1*
BMI, kg/m ²	27.9±0.2	26.0±0.2*	26.8±0.3*	25.4±0.4*
Comorbidities				
Diabetes mellitus, %	18.5	13.0*	21.8	20.6
Congestive heart failure, %	4.9	3.8	5.9	8.8
Rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions, %	3.0	5.2*	3.7	3.5
Symptoms, diagnosis, and medications				
Emphysema or chronic bronchitis, %	16.7	22.1*	38.4*	73.7*
Daily cough and sputum production for ≥1 y, %	3.6	7.1*	12.4*	27.7*
Bronchodilators, %	1.8	2.3	9.1*	38.8*
Inhaled or intranasal inhaled corticosteroids, %	1.0	0.5	2.2	9.4*
Oral corticosteroids, %	1.4	1.1	3.2	6.4*
Lipid-lowering drugs, %	5.5	6.8	4.6	4.9
Nonsteroidal antiinflammatories, %	11.3	8.3*	9.4	12.4
Estrogen or progesterone products, %	10.2	6.3*	6.5*	8.0
Cardiac glycoside use, %	5.0	6.1	8.4	12.2*
Physical and biochemical measurements				
Systolic blood pressure, mm Hg	136.2±0.6	138.5±0.9*	138.2±1.0	141.2±1.8*
Diastolic blood pressure, mm Hg	78.3±0.3	76.8±0.5*	76.3±0.7*	77.2±0.9
CRP levels >0.21 mg/dL, %	36.2	29.8*	45.1*	49.9*

Figura 14: Tabela com características pessoais, fisiológicas, farmacológicas e biológicas segundo diferentes graus de DPOC. (retirado de Sin, D.D. and S.F. Man, 2003, *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.*)

	Airflow Obstruction				P†
	None	Mild	Moderate	Severe	
Circulating serum inflammatory mediators					
Leukocytes, $\times 10^9/\mu\text{L}$	7.0 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.9 \pm 0.2*	8.0 \pm 0.2*	0.001
Lymphocytes, $\times 10^9/\mu\text{L}$	2.4 \pm 0.1	2.7 \pm 0.3	3.0 \pm 0.4	2.4 \pm 0.2	0.323
Neutrophils, $\times 10^9/\mu\text{L}$	4.4 \pm 0.1	4.5 \pm 0.2	5.2 \pm 0.2	5.8 \pm 0.3*	0.115
Platelets, $\times 10^9/\mu\text{L}$	265.0 \pm 1.8	266.6 \pm 3.0	264.9 \pm 3.9	301.5 \pm 8.2*	0.001
Fibrinogen, mg/dL	308.2 \pm 3.5	311.1 \pm 6.2	334.7 \pm 5.7*	356.9 \pm 9.4*	0.001
CRP, ‡ mg/dL	0.71 \pm 1.03	0.73 \pm 1.06	0.75 \pm 1.05*	1.00 \pm 1.11*	0.001
Serum lipid profile					
Total cholesterol, mg/dL	225.3 \pm 1.1	220.2 \pm 1.7	219.5 \pm 2.3	217.2 \pm 3.4	0.243
HDL, mg/dL	51.2 \pm 0.5	51.3 \pm 0.9	50.3 \pm 0.9	55.0 \pm 1.7	0.146
LDL, mg/dL	140.7 \pm 1.3	139.1 \pm 2.4	139.9 \pm 2.5	129.8 \pm 4.3	0.163
Triglycerides, mg/dL	172.6 \pm 3.2	152.7 \pm 3.5	169.4 \pm 6.0	141.7 \pm 6.4*	0.002
HDL-LDL ratio, %	40.4 \pm 0.7	41.4 \pm 1.6	40.4 \pm 1.9	46.0 \pm 3.5	0.265
Apolipoprotein AI, mg/dL	149.0 \pm 1.2	147.8 \pm 2.0	142.7 \pm 1.5	153.3 \pm 3.5	0.025
Apolipoprotein B, mg/dL	117.5 \pm 1.0	116.7 \pm 1.6	115.5 \pm 1.9	108.9 \pm 2.4	0.079

Figura 15: Tabela com concentrações de marcadores inflamatórios e perfil lipídico segundo diferentes graus de DPOC. (retirado de Sin, D.D. and S.F. Man, 2003, *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease.*)

A disfunção ventricular direita está associada à hipertensão pulmonar (HTP) presente nestes pacientes.

A hipóxia crónica tem um papel no desenvolvimento de HTP através da remodelação vascular, com vasoconstrição. As artérias pulmonares encontram-se espessadas devido a hipertrofia e hiperplasia [19]. Mediadores vasodilatadores como a óxido nítrico sintetase e a prostaciclina sintetase encontram-se diminuídos em doentes com DPOC. A endotelina-1, um potente vasoconstritor pulmonar, encontra-se aumentada nestes doentes bem como o factor de crescimento endotelial vascular. Também ocorre um aumento nas células inflamatórias das paredes vasculares que se relacionam com o espessamento arterial.[19]

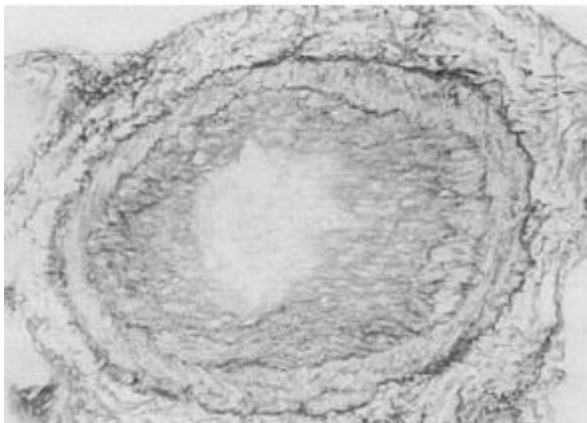


Figura 16: Remodelação vascular arterial (retirado de Naeije, R., 2005, *Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease*)

Também influencia o desenvolvimento de HTP a perda de capacidade elástica do pulmão com a DPOC. Sciurba, F.C. et al. (1996) citados por [20] detectaram uma melhoria na função ventricular direita com a cirurgia de redução do volume pulmonar, que aumenta a capacidade elástica, logo diminuindo a HT.

Ocorre igualmente nestes doentes um aumento da actividade simpática e a activação dos sistema renina-angiotensina-aldosterona.[20]

Finalmente a hiperinsuflação presente nos doentes enfisematosos leva a compressão das artérias pulmonares com subsequente HTP.

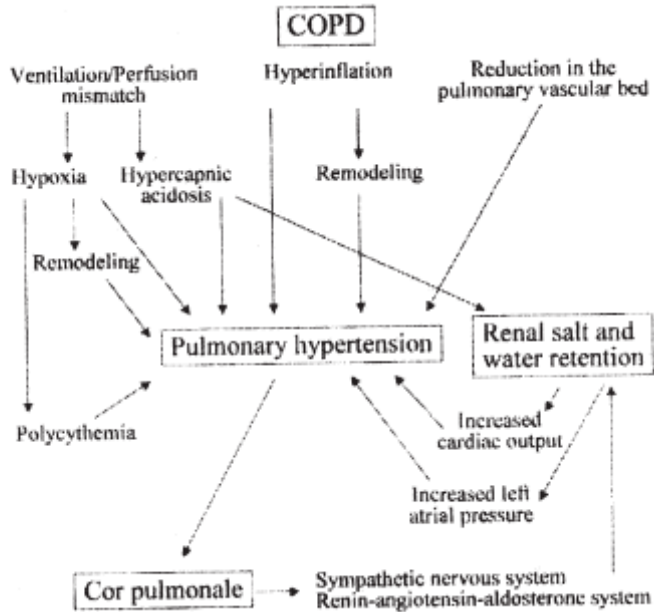


Figura 17: Esquema representativo da influência da DPOC na gênese de HTP e disfunção ventricular direita. (retirado de Naeije, R., 2005, *Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease*)

A doença arterial coronária tem como base fisiopatológica a inflamação sistêmica, principalmente associada aos níveis de PCR como descrito anteriormente. Há dados que indicam que o uso de estatinas diminui a inflamação sistêmica, pois diminui os níveis de PCR.[19]. Este reagente de fase aguda tem implicações na fagocitose de LDL por macrófagos e na adesão de leucócitos ao endotélio arterial.

Também o fibrinogênio elevado nestes pacientes é diretamente trombogénico.

Os pacientes com mais frequentes exacerbações têm uma maior taxa de enfarte do miocárdio como demonstrado na figura seguinte. A probabilidade de enfarte é muito maior nos cinco dias seguintes á exacerbação.

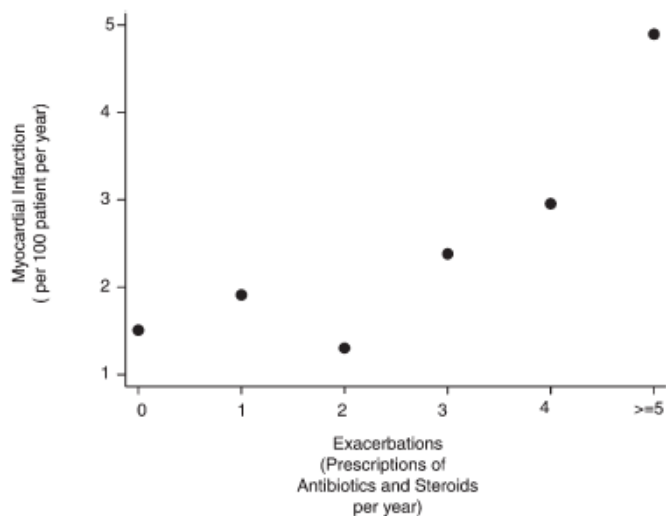


Figura 18: Gráfico que relaciona o risco de enfarte do miocárdio com o número de exacerbações de DPOC. (retirado de Donaldson, Gavin C. et al, 2010, Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD).

As disritmias cardíacas como a taquicardia auricular multifocal, muitas vezes encontrada em doentes com DPOC, têm uma patogênese multifatorial que inclui a hipoxemia, a acidose e o reduzido FEV1 destes pacientes.

Algumas taquicardias supraventriculares mantêm uma grande persistência nestes doentes causando hipotensão, embolização sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva e ansiedade.

Existe uma relação entre altas doses de corticoesteróides orais (>7,5 mg/dL de prednisolona) ou teofilina (usadas no tratamento da DPOC) e o desenvolvimento de fibrilhação auricular.[19]

HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (HTP) é definida como uma pressão na artéria pulmonar > 25 mmHg .

É um achado característico em doentes com DPOC tanto que a HTP mostra uma relação inversa com o FEV1. Nestes doentes a HTP raramente excede 35-40 mmHg.

A HTP manifesta-se habitualmente por sintomas de cor pulmonale como dispneia, distensão abdominal e edema. Se continuar indetectada pode levar a disfunção ventricular direita.

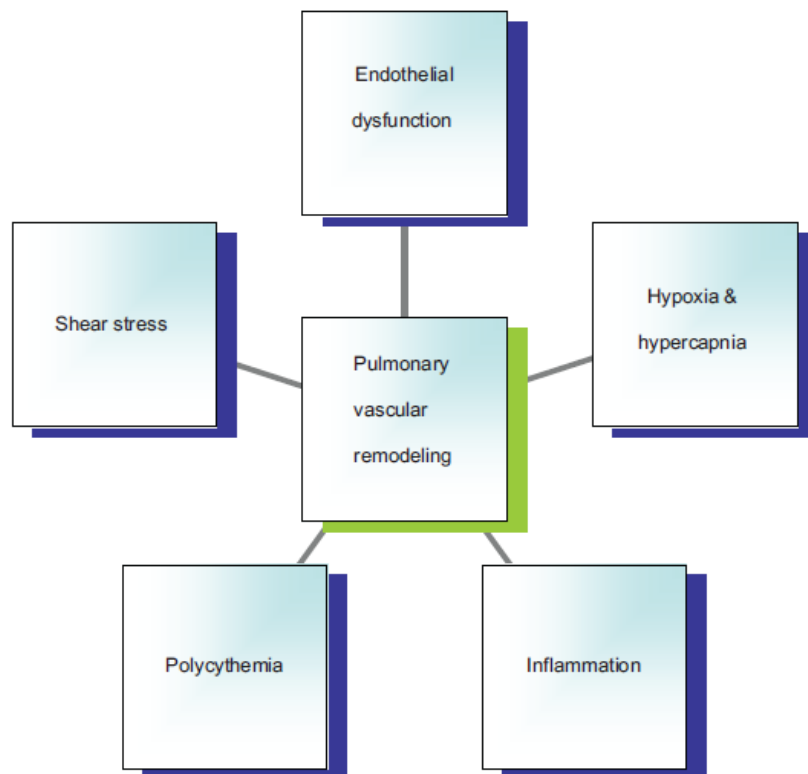


Figura 19: Esquema ilustrativo dos diversos factores implicados na gênese da HTP (retirado de Jyothula, S. and Z. Safdar, 2009, *Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease*)

A hipóxia leva a vasoconstrição e à libertação de citocinas inflamatórias que promovem hipertrofia celular nas paredes vasculares com remodelação vascular e redução do lúmen.[21]

A policitémia é uma resposta adaptativa à hipoxémia. A policitémia juntamente com a hipoxémia leva a um aumento da resistência vascular pulmonar em 308% [22]. Estes dados sugerem uma relação entre a policitémia e a HTP.

A inflamação aérea neste doentes manifesta-se por um aumento no diâmetro das artérias musculares, da fibrose da intima arterial e um aumento no infiltrado de leucócitos especialmente linfócitos CD8 [22]. Também a IL-6, PCR e TNF- α parecem estar aumentados em situações de HTP, o que ainda mais sustenta o papel da inflamação na patogénese da HTP.[23]

A força de fricção (“shear stress”) exercida nas paredes vasculares aumenta na mesma medida da vasoconstrição. Esta força leva a um aumento na desgranulação de plaquetas, na libertação de citocinas inflamatórias, num aumento da expressão de moléculas de adesão, numa diminuição da produção de óxido nítrico e num aumento da produção de endotelina.

A disfunção endotelial na DPOC manifesta-se por uma diminuída capacidade de vasodilatação em comparação com indivíduos saudáveis. Em pacientes com DPOC existe uma diminuição da expressão de óxido nítrico sintetase e prostaciclina sintetase[24].

A HTP está frequentemente associada a disfunção ventricular direita sendo potenciadoras uma da outra.

CANCRO

A DPOC é um factor de risco para cancro do pulmão.

O consumo de tabaco, fortemente associado à DPOC, contém diversos químicos como o carcinogénio 4-(N-metil-N-nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, que promove a proliferação celular, a resistência à apoptose, a inflamação e as alterações de DNA que levam ao desenvolvimento de cancro.[25]

Foi demonstrado que os fumadores apresentam polimorfismos em citocinas como a IL-1 α e a IL-1 β e activação de NF-kB, que demonstrou desempenhar um papel importante na inflamação e tumorigénese pulmonar em modelos animais.[25].O NF-kB mostrou estar envolvido na regulação de genes pró-metastáticos, pró-angiogénicos e anti-apoptóticos.[14]

A exposição a longo termo a carcinogénios leva a inflamação crónica e a falência dos mecanismos de defesa. As espécies reactivas de oxigénio, produtos da inflamação crónica, levam a alterações do DNA com subsequente desenvolvimento de cancro pulmonar.

Também foram encontrados por Schembri, F. et al. (2009) citados por [26] ,em fumadores, pequenos RNAs não codificantes, micro-RNAs (miRNA): mir-218, mir-128b, mir-181d e mir-500. A regulação destes parece estar implicada no crescimento de células cancerosas.

A desregulação inflamatória leva a alterações nas células epiteliais brônquicas com a transição epitelio-mesenquimal, que é crítica na carcinogénese pulmonar. Esta transição é caracterizada por uma perda de expressão de E-caderina com consequente diminuição da adesão intercelular e invasão tumoral. Tudo isto é induzido por mediadores pró-

inflamatórios como a prostaglandina E2 (PGE2) e o TGF- β . Concordante com isto, muitos estudos revelam uma expressão anormal de cicloxigenase 2 (COX-2) em cancros pulmonares.

Esta actividade aumentada da COX-2 e da PGE2 é estimulada nestes pacientes pela acitvidade inflamatória de células dendríticas, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T CD8+.

Também a IL-8 tem demonstrado ser pró-oncogénica, ao libertar BCL-2 e ao suprimir o p53, de que resulta uma diminuição da apoptose e uma indução da transformação celular. Provoca também um estímulo angiogénico.

Os receptores do factor de crescimento epidérmico, que promovem a proliferação epitelial, encontram-se aumentados nos pacientes com DPOC.[8]

ANEMIA

A Organização Mundial de Saúde define a anemia como uma concentração de hemoglobina inferior a 13 g/dL em homens e inferior a 12 g/dL em mulheres.

A prevalência de anemia aumenta com a idade e a denominada “anemia inflamatória ou de anomalias crônicas” está presente em múltiplas entidades como neoplasias, artrite reumatóide. Os pacientes com DPOC apresentam estas premissas: têm uma doença crônica e inflamatória e são geralmente pertencentes a uma população idosa.[26]

De um estudo com 101 pacientes com DPOC resultou uma prevalência de anemia de 13%. Neste grupo de pacientes com anemia detectou-se uma concentração mais elevada de eritropoietina (como mecanismo compensador da anemia) bem como concentração mais elevada de alguns parâmetros da inflamação como a IL-6 e a PCR. Estes resultados ganham consistência com a observação de que a anemia não se correlaciona, nestes pacientes, com a caquexia e perda de peso presente na DPOC, mas sim com a componente inflamatória pois diversos marcadores e células inflamatórias encontram-se elevados no sangue e expectoração destes pacientes com anemia. Refira-se o exemplo dos macrófagos, neutrófilos, e linfócitos T bem como de LTB₄, IL-1, IL-6, IL-8, PCR e fibrinogénio.

Diversos mecanismos parecem contribuir para esta anemia inflamatória:

Alteração da regulação e da homeostase do ferro com conseqüente retenção deste no sistema reticuloendotelial e diminuição da sua disponibilidade para as células precursoras eritróides. Em experiências animais demonstrou-se que a administração de IL-1 e TNF- α conduz a hipoferrinemia.

Alteração da proliferação dos precursores eritróides por $\text{INF-}\gamma$ e radicais livres do stress oxidativo presente nestes pacientes. Isto pode acontecer tanto por aumento da apoptose como por diminuição da expressão de eritropoietina (Epo) nos seus receptores.

Alteração da resposta da medula óssea à Epo por efeito directo da IL-1 e $\text{TNF-}\alpha$ foi confirmado *in vitro*. A activação destes mediadores também estimularia a produção de hepcidina, um polipeptídeo que inibe a absorção de ferro e promove o sequestro de ferro nos macrófagos.[26]

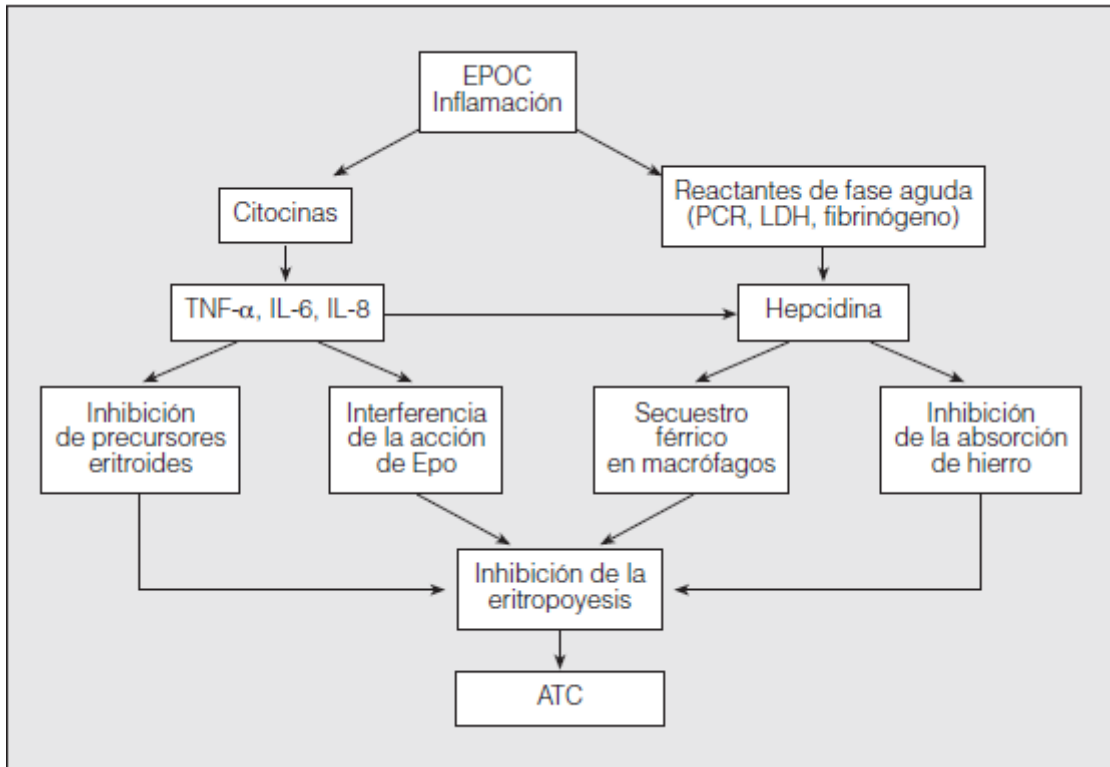


Figura 20: Esquema representativo da influência da DPOC no desenvolvimento de anemia (retirado de Carroz, K.P., 2007, *Anemia in COPD: should it be taken into consideration?*)

Um achado interessante em alguns estudos nestes doentes é a presença de macrocitose, o aumento do volume corpuscular médio. Tsantes, A.E. et al. (2004) citados por [27] realizaram um estudo com doentes hipoxémicos com DPOC e encontraram macrocitose em 43% destes doentes. Estes investigadores postularam que existe nestes doentes um “stress eritropoiético” que se produz repetidamente em consequência das exacerbações e da dessaturação nocturna e induzida pelo exercício e que provoca a libertação de formas imaturas para otimizar a capacidade transportadora de O₂.

A activação do Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) cursa com eritrocitose em diversas patologias como a insuficiência cardíaca grave, o transplante renal, a hemodiálise crónica e a hipertensão arterial renovascular. Em pacientes hipoxémicos este funciona como um mecanismo de defesa. Num estudo de Vlahakos, D. et al (1999) citados por [27] observou-se aumento da secreção de Epo com a administração de renina ou angiotensina II, daqui se depreende que a administração de IECAs acompanha-se de uma descida nos valores de Epo e hematócrito. As alterações da massa globular em pacientes com DPOC podem estar também relacionadas com alterações da integridade do SRAA.

A diminuição do fluxo renal nos pacientes com DPOC, diminui a produção de Epo, por afectar os sensores de oxigénio nas células renais.

Um fármaco usado no tratamento da DPOC, a teofilina, causa diminuição da produção de glóbulos vermelhos pois aumenta a apoptose destas células. Efeito antagónico tem o fenoterol, fármaco usado também na DPOC, que tem um efeito estimulador da secreção de Epo.

Os androgéneos estão implicados na estimulação da eritropoiese, quer directamente ou indirectamente pelo SRAA. Actualmente há evidência de que os doentes com DPOC

têm concentrações baixas de testosterona e estas diminuem com a idade, o que contribui ainda mais para a anemia.

A anemia é um factor independente de mortalidade e o seu tratamento melhora a qualidade de vida, a capacidade funcional e o prognóstico nestes doentes.

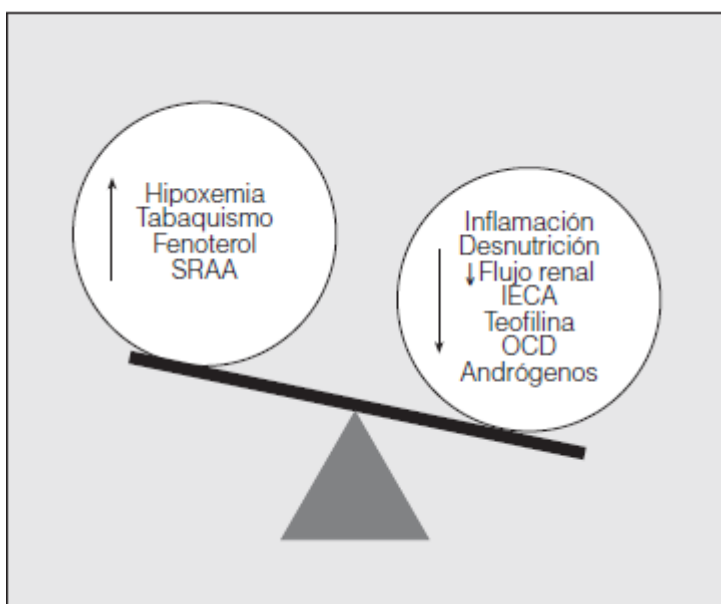


Figura 21: Esquema representativo da influência de factores associados à DPOC no desenvolvimento de anemia (retirado de Carroz, K.P., 2007, *Anemia in COPD: should it be taken into consideration?*)

DEPRESSÃO

A DPOC é caracterizada por exacerbações, períodos de sintomatologia aguda com deterioração funcional e fisiológica. Durante a exacerbação, os sintomas pulmonares agravam, a distância percorrida na prova dos 6 min diminui, a fraqueza muscular agrava-se e há uma queda nas actividades no exterior pelo menos durante cinco semanas após a exacerbação.

Os pacientes com maior predisposição a exacerbações apresentam uma pior qualidade de vida, grande limitação da sua actividade diária, passam menos tempo no exterior de casa e têm uma progressão mais acelerada da doença. Nestes doentes a depressão é uma complicação séria. A prevalência desta aumenta à medida que aumenta o grau de severidade da doença sendo de 19,6% na doença moderada e 25% na doença severa.[27]

Um estudo foi levado a cabo entre pacientes com DPOC com exacerbações frequentes e sem exacerbações frequentes.[27]

Definiu-se paciente com exacerbações frequentes se tinha três ou mais exacerbações no último ano. Os pacientes realizaram o St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), o score de dispneia do Medical Research Council (MRC) e a escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D). Esta escala de depressão é um questionário de vinte perguntas que permite aferir da frequência e duração dos sintomas associados a depressão. Um score ≥ 16 classifica uma pessoa como tendo sintomas depressivos.

Foi também averiguado neste estudo o tempo que os pacientes passavam fora de casa bem como o valor dos marcadores de inflamação, PCR e IL-6.

TABLE 2 Baseline characteristics of frequent and infrequent exacerbators			
	Frequent exacerbators	Infrequent exacerbators	p-value
Subjects n	61	106	
Age yrs	70.7±8.5	71.1±8.5	0.77
Time outdoors h	3.4±1.9	3.5±2.5	0.90
FEV₁			
L	1.0±0.4	1.2±0.5	0.005
% pred	41.7±15.3	49.7±20.0	0.005
FVC L	2.2±0.8	2.53±0.9	0.03
BMI kg·m⁻²	25.9±4.7	26.5±6.0	0.50
Smoking history pack-yrs	49.2±28.3	48.4±36.1	0.89
SGRQ			
Total	59.8±14.5	46.0±17.2	<0.001
Activity	75.9±16.4	62.3±23.2	<0.001
Impact	46.7±18.0	33.2±17.3	<0.001
Symptoms	71.9±15.2	56.6±20.4	<0.001
MRC dyspnoea score	3.2±0.9	2.8±1.2	0.016
Depression score	17.7±12.4	13.6±10.0	0.03

Data are presented as mean±sd. FEV₁: forced expiratory volume in one second; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; BMI: body mass index; SGRQ: St George Respiratory Questionnaire; MRC: Medical Research Council.

Figura 22: Tabela com diferentes características entre pacientes com exacerbações frequentes e exacerbações pouco frequentes. (retirado de Quint, J.K., et al., 2008, *Relationship between depression and exacerbations in COPD.*)

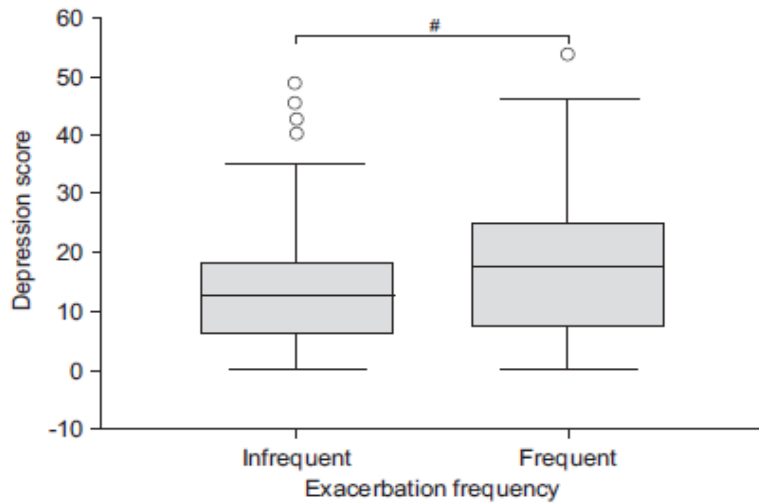


Figura 23: Gráfico com diferentes scores de depressão entre diferentes frequências de exacerbação (retirado de Quint, J.K., et al., 2008, *Relationship between depression and exacerbations in COPD.*)

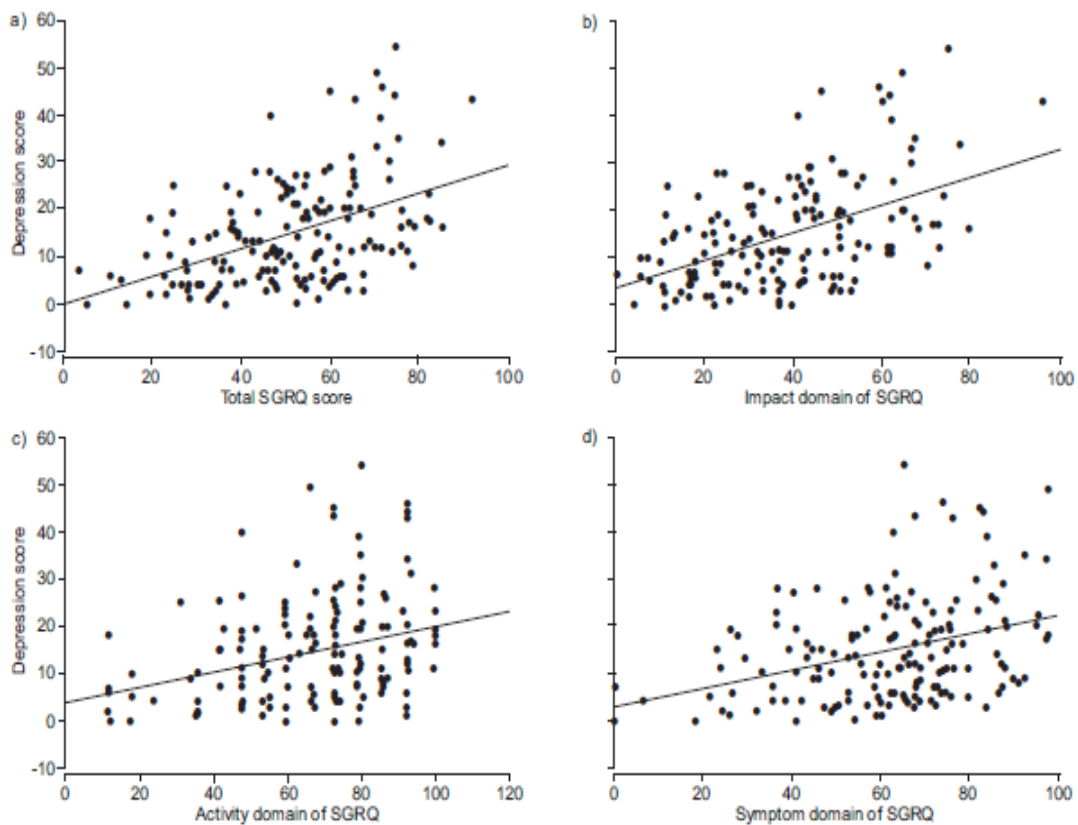


FIGURE 2. Relationship between St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and depression. a) Worse quality of life (higher total SGRQ score) is related to depression ($r=0.47$, $p<0.001$). Impact, activity and symptom were significantly related to depression ($r=0.49$, $p<0.001$; $r=0.32$, $p<0.001$; and $r=0.35$, $p<0.001$).

Figura 24: Gráficos: Relação entre o score de depressão e o SGRQ (retirado de Quint, J.K., et al., 2008,

Relationship between depression and exacerbations in COPD.)

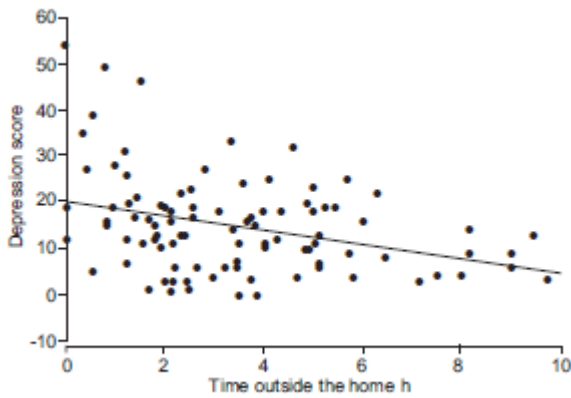


Figura 25: Gráfico com a relação entre o score de depressão e o tempo passado fora de casa(retirado de Quint, J.K., et al., 2008, *Relationship between depression and exacerbations in COPD.*)

TABLE 3 Baseline characteristics of the 70 patients in the exacerbation subgroup	
Depression score	
Baseline	14.6±11.8
Exacerbation	20.3±10.4
Time spent outdoors h	
Baseline	3.7±2.3
Exacerbation	2.8±2.4
FEV₁ L	1.0±0.4
FEV₁ % pred	41.2±15.8
FVC L	2.2±0.8
PEF L·min⁻¹	230±69
S_aO₂ %	95.0±1.9

Data are presented as mean±sd. FEV₁: forced expiratory volume in one second; % pred: % predicted; FVC: forced vital capacity; PEF: peak expiratory flow; S_aO₂: arterial oxygen saturation.

Figura 26: Tabela com características de doentes com exacerbações de DPOC frequentes. (retirado de Quint, J.K., et al., 2008, *Relationship between depression and exacerbations in COPD.*)

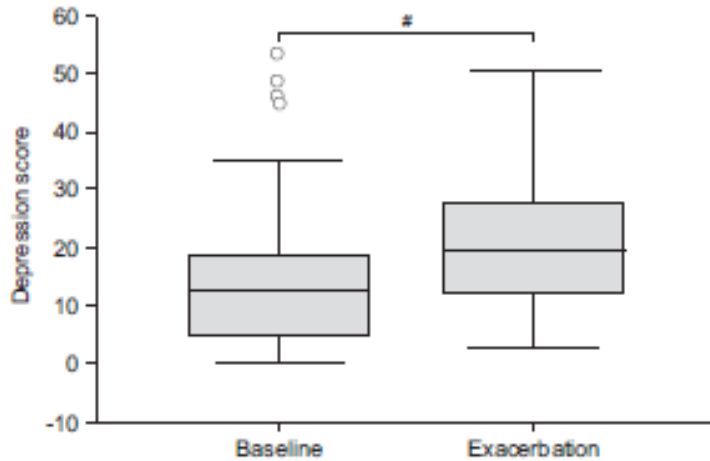


Figura 27: Gráfico que demonstra maior score de depressão durante as exacerbações da DPOC. (retirado de Quint, J.K., et al., 2008, *Relationship between depression and exacerbations in COPD.*)

Não se observou uma relação entre os marcadores de inflamação e a depressão. O aumento de PCR e IL-6 não se correlacionou com um aumento do score CES-D. mais estudos são necessários para avaliar o papel da inflamação sistémica na génese da depressão.

Observou-se sim uma forte relação entre um pior (mais elevado) score no SGQR eu maior score CES-D. Este foi também fortemente associado a um maior índice de dispneia da MRC.

Não se detectou influência do facto do paciente ser fumador ou ex-fumador no aparecimento de sintomas depressivos.

Este estudo também demonstrou a relação do aparecimento de depressão com uma pior qualidade de vida, um menor tempo gasto em actividades no exterior, com o sexo feminino e com o isolamento social.

O maior score de depressão visto nas exacerbações explica-se por sentimentos de introversão, reflexão, medo e frustração nestes pacientes aquando da degradação do seu estado de saúde.

É importante ajudar estes pacientes pois sabe-se que a depressão atrasa a procura de ajuda e o reconhecimento dos sintomas, adiando a procura do médico de que resulta uma maior morbilidade e tempo de hospitalização.

A depressão é um factor de prognóstico sombrio em doentes com exacerbações da DPOC daí a importância do seu reconhecimento e tratamento.

CAQUEXIA

Cerca de 25% dos pacientes com DPOC desenvolvem caquexia. A caquexia é definida como um índice de massa corporal sem gordura $< 17\text{Kg/m}^2$ no homem e $< 14\text{ Kg/m}^2$ na mulher. Caracteriza-se por um estado severo e patológica de perda de peso devido a perda de tecidos que não o tecido adiposo. Daqui conclui-se que tem de existir um processo de excessiva proteólise e não simplesmente uma queda nas reservas de gordura.

Esta tem uma origem multifactorial baseada na insuficiência nutricional, alta taxa metabólica, hipoxémia, sobrerregulação simpática, inactividade, stress oxidativo, inflamação, insuficiência de hormonas anabólicas e níveis alterados de leptina. Talvez tudo isto conjugado e actuando em pacientes com uma predisposição genética.

Schols, A.M.W.J. et al (2005) citados por[28] demonstraram que a sobrevivência média é diminuída quase para metade em pacientes com DPOC e caquexia simultaneamente em comparação com pacientes com DPOC sem caquexia como é visível no gráfico seguinte:

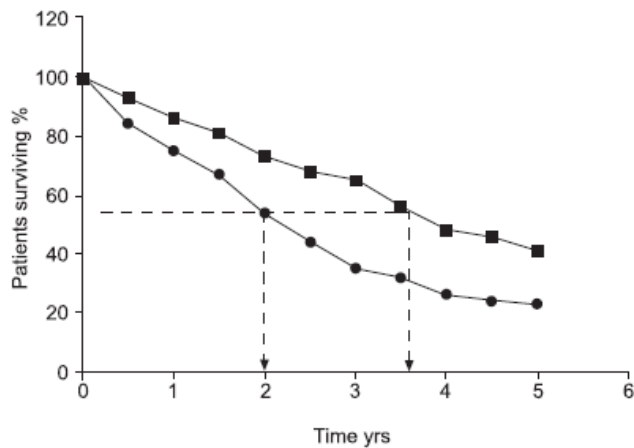


FIGURE 1. Survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the presence of cachexia. Median survival is almost twice as short in cachectic patients (●) as in noncachectic patients (■). Cachexia was considered to be a fat-free mass index $<16 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ in males and $<15 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ in females. Reproduced from [7], with permission from the publisher.

Figura 28: Gráfico que relaciona a sobrevivência na DPOC em pacientes com ou sem caquexia. (retirado de Wagner, P.D., 2008, *Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD.*)

Parece existir uma predisposição genética em alguns pacientes com caquexia. Exemplos disso são os polimorfismos no gene codificante da IL-1 β e no receptor da bradicina mas mais estudos são necessários para ratificar esta hipótese.

Independentemente de uma predisposição genética vários mecanismos parecem contribuir para a gênese da caquexia:

TABLE 1	Potential mechanisms of cachexia
Energy imbalance	
Increased work of breathing	
Inefficient metabolism (fibre type conversion to type II)	
Anorexia	
Disuse atrophy of muscles	
Hypoxaemia	
Systemic inflammation	
Tumour necrosis factor- α	
Interleukin-1 β and -6	
C-reactive protein	
Reactive oxygen species	
Hormonal insufficiency	
Growth hormone	
Testosterone	
Insulin-like growth factor	
Leptin	
Sympathetic activation (pro-inflammatory)	
Accelerated ageing	

Figura 29: Bases fisiopatológicas para o desenvolvimento de caquexia na DPOC.

(retirado de Wagner, P.D., 2008, *Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD.*)

O desequilíbrio energético parece contribuir para a caquexia na medida em que há uma conversão de fibras musculares tipo I para fibras tipo II, sendo estas menos ineficientes, gastando portanto maior quantidade de O₂. Outro factor é que a caquexia leva a anorexia, entrando-se aqui num ciclo vicioso. Também existe por parte destes pacientes um maior esforço energético para respirar devido à obstrução aérea e um maior consumo de O₂ para o exercício em comparação com indivíduos normais.

A inatividade nestes pacientes conduz ao desuso, à atrofia muscular tal como ocorre em alguém que fractura uma perna e fica imobilizado durante algum tempo.

Mas este factor por si só é frágil pois teria de conduzir todos os pacientes à caquexia já que todos são muito inactivos. Assim muitos estudos apontam para um aumento das vias de proteólise especialmente a da ubiquitina-proteossoma activada pelo NF- κ B. Estas vias podem ser estimuladas por espécies reactivas de oxigénio e citocinas como o TNF- α .

A hipoxémia pode ela própria aumentar as espécies reactivas de oxigénio e TNF- α , aumentando a actividade da citocromo-oxidase e estimulando o sistema nervoso simpático indutor de inflamação.

A inflamação sistémica tornou-se o principal foco de atenção na pesquisa da origem da caquexia, principalmente averiguando as consequências de elevados níveis de TNF- α , IL-1 β , IL-6, PCR , espécies reactivas de oxigénio e espécies reactivas de azoto e baixos níveis de leptina.

O TNF- α é uma molécula que activa a transcrição de NF- κ B, que por sua vez activa a via da ubiquitina-proteossoma como referido anteriormente. Uma experiência em modelos animais demonstrou perda de peso em ratos transgénicos com sobreexpressão de TNF- α .

Os reduzidos níveis sanguíneos de leptina associam-se geralmente a perda de peso e os níveis aumentados a ganho ponderal. Schols A.M.W.J., et al (1999) citados por [28] demonstraram que os níveis de leptina encontram-se reduzidos em pacientes enfisematosos com baixo índice de massa corporal em comparação com pacientes bronquíticos com alto índice de massa corporal.

O stress oxidativo por espécies reactivas de oxigénio e azoto pode levar a danos tecidulares embora este factor não esteja ainda bem estudado.

A insuficiência hormonal de testosterona, hormona do crescimento e factor de crescimento insulina-like pode levar a caquexia e foram detectados níveis diminuídos destas hormonas em pacientes caquéticos com DPOC. A grelina, um peptídeo que promove a libertação de hormona do crescimento, parece estar aumentado nestes pacientes, talvez como mecanismo adaptativo a deficiência de hormona do crescimento.

A idade avançada contribui também com a senescência característica da velhice. Esta senescência parece ser potenciada pelo tabaco, que já demonstrou em vários estudos provocar senescência de fibroblastos pulmonares.

OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma doença sistémica do esqueleto que se traduz por redução microarquitectural do tecido ósseo levando a perda de massa óssea, aumento da fragilidade óssea e conseqüente aumento do risco de fracturas.

A osteoporose associa-se a doentes com DPOC tendo possivelmente por base a doença inflamatória crónica do pulmão, a terapêutica usada nestes pacientes e as mudanças naturais que ocorrem com o envelhecimento. Há portanto factores que estão relacionados com a vida do paciente, com a DPOC propriamente e com o tratamento para esta.

Num estudo com 86 homens com DPOC a receber diferentes doses de tratamento com corticoesteróides ou mesmo nenhum tratamento foi detectado osteoporose em 21% na coluna lombar, em 22 % na bacia e em 28% no colo femoral [29].No entanto são necessários estudos futuros que possam correlacionar a osteoporose com os diferentes graus de severidade da DPOC.

O efeito do consumo de tabaco e do consumo de álcool contribui para o aparecimento de osteoporose.

Em vários estudos ficou demonstrado que o consumo de tabaco aumenta o risco de osteoporose e que este risco é potenciado com um maior número de cigarros consumidos. Num estudo com 341 homens, os fumadores apresentavam uma menor percentagem de áreas corticais em comparação com os não fumadores. Num estudo com 84 mulheres peri e pós-menopausa, os autores detectaram que as mais fumadoras tinham menor densidade mineral no rádio e na coluna. Estes autores postularam que os

fumadores que iniciaram o seu consumo cedo têm um défice no pico de massa óssea.[29]

O consumo de álcool também mostrou ser um factor de risco para osteoporose. Num estudo com 111 homens, a perda de massa óssea foi maior naqueles que consumiam mais álcool.

A influência do consumo de tabaco e álcool determina uma diminuição do pico de massa óssea, criando condições para a actuação de outros factores de risco como o tratamento com corticoesteróides.

A vitamina D regula a absorção de cálcio, a secreção de hormona paratiróide e a reabsorção óssea. Alguns estudos apontam níveis baixos de vitamina D em pacientes com DPOC. Num estudo com 44 homens com DPOC, foram encontrados níveis de vitamina D abaixo do limite inferior da normalidade em 27% dos pacientes.

O tratamento com corticoesteróides tem-se demonstrado muito benéfico nos doentes com DPOC embora esteja implicado no desenvolvimento de osteoporose.

Os corticoesteróides reduzem a absorção de cálcio no intestino, aumentam a excreção renal deste e estimulam a reabsorção óssea. Os corticoesteróides também reduzem a formação de osso através da inibição da linha osteoblástica e do hipogonadismo que provocam.

Biópsias ósseas de pacientes que receberam tratamento com corticoesteróides demonstraram uma redução de osso trabecular, aumento de cavidades reabsortivas e reduzido número de osteoblastos.

Num estudo em pacientes com DPOC a receber tratamento com prednisolona, a densidade mineral óssea foi inferior à encontrada no grupo controlo.[29]

Outro estudo aponta para uma redução na concentração sanguínea de osteocalcina em pacientes a fazer tratamento com prednisolona ou budesonido inalado, na primeira semana. Isto demonstra um efeito rápido dos corticoesteróides na redução da formação óssea.

Num estudo em pacientes com DPOC moderada a tomar acetonido de triancinolona foi encontrada uma redução significativa na densidade mineral óssea na coluna lombar e colo femoral.

A reduzida massa muscular esquelética também tem a sua contribuição pois a força gerada pelos músculos durante as contracções voluntárias é importante no desenvolvimento do osso. Isto é suportado pelo facto do exercício de resistência contribuir para o aumento da densidade mineral óssea.

Alguns estudos apontam que a perda de massa não gorda, caquexia, associada à DPOC também contribui para a perda de densidade mineral óssea pois esses tecidos são importantes na preservação da massa óssea. Num estudo em 100 pacientes com DPOC foi encontrada uma associação entre um baixo índice de massa corporal e baixa densidade mineral óssea.

O hipogonadismo resultante da idade e do tratamento com corticoesteróides também contribui para o desenvolvimento de osteoporose. A deficiência de estrogénios e testosterona aumenta a perda óssea.

Também os níveis de factor de crescimento insulina-*like* 1 (IGF-1) e de proteína ligante de IGF 5, que estimulam a proliferação e diferenciação de osteoblastos encontram-se diminuídos em pacientes com DPOC. Foi postulado que a fraca expressão de mRNA de

IGF-1 no músculo de pacientes com DPOC é devida à atrofia muscular presente neste pacientes.

A inflamação sistémica tem o seu papel pois a IL-1 α e o TNF- α estimulam a reabsorção óssea e a IL-6 estimula a formação de osteoclastos. No entanto mais estudos são necessários para averiguar o peso da inflamação sistémica na génese da osteoporose.

É importante a detecção e tratamento da osteoporose nestes doentes pois esta aumenta o risco de fracturas. As fracturas vertebrais torácicas que se acompanham de hipercifose estão relacionadas com uma diminuição na capacidade vital forçada, agravando ainda mais a função pulmonar destes doentes.

MIOPATIA

A disfunção muscular que se observa em pacientes com DPOC contribui, independentemente da função pulmonar, para um agravamento do estado de saúde, um aumento nos cuidados de saúde e uma maior taxa de mortalidade.

É sabido que muitos doentes com DPOC desenvolvem caquexia com significativa perda de peso e de massa muscular. Schols, A.M. et al (1993) citados por [30] demonstraram num estudo que 45% de doentes com DPOC apresentavam uma depleção de massa magra, principalmente massa muscular e demonstravam reduções significativas na área de secção dos músculos da perna.

A inactividade característica destes pacientes tem como factores principais a dispneia e o fadiga muscular das pernas, o que atesta o facto de haver disfunção muscular nestes doentes como demonstrou Killian, K.J. et al (1992) citados por [30]

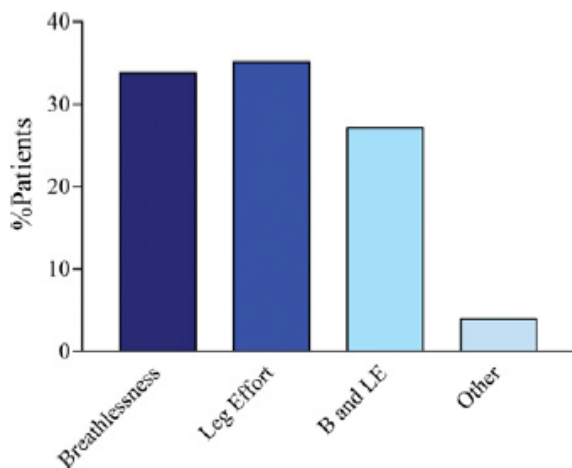


Figura 30: Gráfico com sintomas limitantes da capacidade física numa coorte de doentes com DPOC. (retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

A disfunção muscular ocorre principalmente nos músculos locomotores, principalmente no quadríceps. Comparando com indivíduos com a mesma idade, estes doentes apresentam uma redução na força do quadríceps de aproximadamente 20 a 30% e um aumento na sua fadigabilidade.

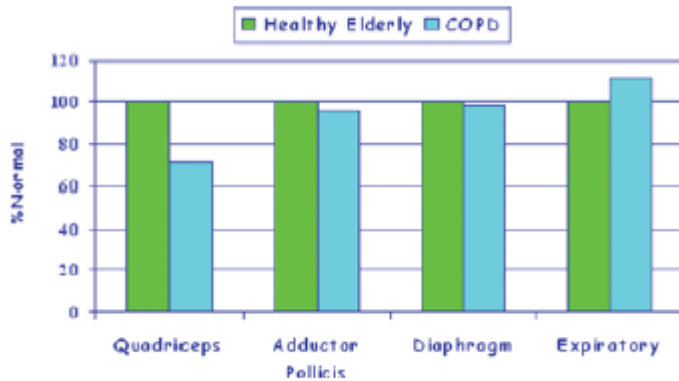


Figura 31: Disfunção muscular em diferentes grupos musculares (retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

A fraqueza muscular do quadríceps associa-se a uma diminuição na distância percorrida pelos doentes, a uma redução no consumo máximo de O_2 e a um aumento do uso dos recursos de saúde. Esta fraqueza muscular é mesmo um predictor de mortalidade nestes doentes.

Abnormality	
Clinical	<ul style="list-style-type: none"> Reduced strength Increased fatigability Reduced endurance Reduced mid-thigh CSA
Structural	<ul style="list-style-type: none"> Reduced fibre type I proportion and increased fibre type IIx proportion Reduced fibre CSA Reduced capillary contacts to fibre CSA
Metabolic	<ul style="list-style-type: none"> Reduced oxidative enzyme capacity, and increased glycolytic enzyme activity (?) Increased intracellular acidosis Increased lactic acid Reduced PCr/P_i ratio

Figura 32: Anormalidades clínicas, estruturais e metabólicas musculares na DPOC.

(retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

Ocorre no contexto desta miopatia, uma diminuição das fibras musculares tipo I e uma aumento nas fibras tipo IIx. Este facto é confirmado por estudos que demonstram um aumento na proporção de isoformas de cadeias pesadas de miosina tipo II no músculo vasto lateral de doentes com DPOC.

Também uma redução no contacto entre capilares e as fibras musculares foi reportado em alguns estudos.

A análise enzimática de biópsias musculares a doentes com DPOC mostrou uma diminuição da actividade oxidativa. Jakobsson, P. et al (1990) citados por [30] reportaram um aumento da actividade da fosfofructocinase e da lactato desidrogenase. Daqui resulta uma aumento dos lactatos no sangue que contribui para a acidose sistémica.

A relação entre a fosfocreatina e o fosfato, que se relaciona com a de ATP e ADP, mostrou estar reduzida durante o exercício nestes doentes o que atesta a menor energia e maior fatigabilidade destes músculos.

No diafragma e músculos intercostais, as alterações são diametralmente opostas às encontradas nos músculos das pernas, talvez actuando como uma resposta adaptativa à obstrução aérea.

Como demonstrado na figura seguinte ocorre, neste doentes, uma espiral descendente de incapacidade. A dispneia leva a inactividade e descondicionamento muscular. A miopatia resultante leva à produção de ácido láctico pelo metabolismo anaeróbio. Esta acidose tem de ser compensada com a hiperventilação, o que exacerba a dispneia já existente.

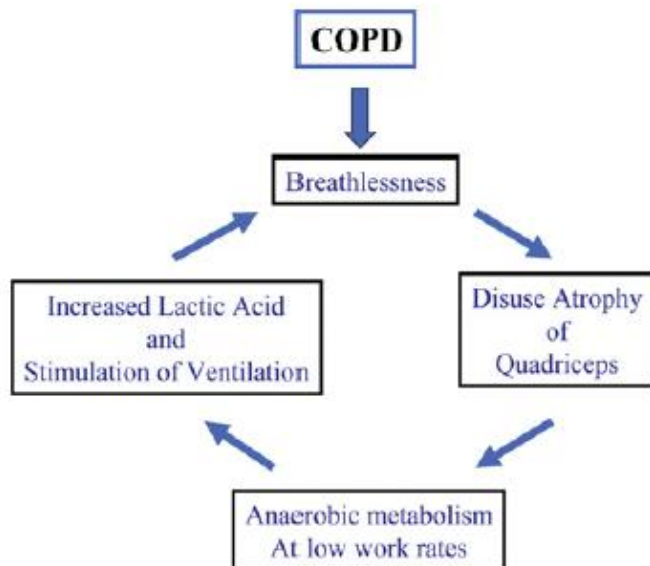


Figura 33: Ciclo vicioso na DPOC envolvendo a dispneia, atrofia muscular, metabolismo anaeróbio e acidose láctica. (retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

Os eventuais factores causais de miopatia na DPOC são a hipóxia, a hipercapnia, o uso de corticoesteróides, a depleção nutricional, o desequilíbrio na relação anabolismo/catabolismo, a inflamação local e sistémica, o stress oxidativo, a susceptibilidade genética e a reduzida actividade física destes doentes.

Em pessoas sujeitas à hipóxia de grandes altitudes, está documentada uma perda de força, resistência e de área de secção dos músculos muito semelhante à encontrada em doentes com DPOC. Howald, H. et al (1990) citados por [30] mostraram, em situações de hipóxia, uma redução na actividade das enzimas do ciclo de Krebs, da oxidação dos ácidos gordos e da cadeia respiratória em contraponto a um aumento de actividade das enzimas glicolíticas. Assim as concentrações de ATP, glicogénio e fosfocreatina são mais baixas em pacientes hipoxémicos. Também está documentado, em situações de hipóxia, uma diminuição da proporção de fibras musculares tipo I.

A hipercapnia, presente nestes doentes, conduz a acidose intracelular que tem como efeitos uma redução de ATP e fosfocreatina.

Decramer, M. et al. (1994) citados por [30] demonstraram uma relação significativa entre a fraqueza muscular e a dose de corticoesteróides administrada, especialmente em terapêuticas de curta duração durante as exacerbações da DPOC. Também Bernard, S. et al. (1998) citados por [30] observaram numa coorte de doentes com DPOC a receber tratamento a longo prazo com doses baixas de corticoesteróides, uma redução na força muscular do quadríceps e na área de secção dos músculos da perna.

A depleção nutricional traduzida por uma perda de massa não gorda vê-se reflectida numa perda de força e resistência muscular.

A redução dos níveis de hormonas anabólicas como a testosterona e o factor de crescimento 1 insulina-*like* está documentada na DPOC. Este desequilíbrio na relação anabolismo/catabolismo poderá também ser responsável pela disfunção muscular.

A inflamação sistémica poderá também desempenhar o seu papel. Num estudo foram detectados níveis elevados de IL-6 associados a sinais radiográficos de perda de massa muscular, nomeadamente do quadríceps. Spruit, M.A. et al. (2003) citados por[30] demonstraram uma relação inversa entre os níveis de IL-8 e a força muscular do quadríceps durante exacerbações da DPOC. Porém a hipótese da inflamação sistémica deverá ser alvo de mais investigação pois não consegue explicar a preservação de alguns músculos como o diafragma.

Radicais livres como o anião superóxido, resultantes do stress oxidativo, causam alterações na actividade da cadeia respiratória mitocondrial afectando as fibras musculares. O tratamento com N-acetilcisteína, um anti-oxidante, tem demonstrado diminuir o stress oxidativo e por conseguinte aumentar a resistência muscular do quadríceps.

Alguns pacientes com DPOC podem não apresentar esta miopatia, o que indica que a susceptibilidade genética pode ter o seu peso na patogénese da miopatia. Um exemplo deste facto é o estudo de um polimorfismo no gene codificante da enzima conversora da angiotensina (ECA). A deleção (D), ao contrário da inserção (I), de um fragmento de 287 pb associa-se a um aumento nos níveis de ECA e consequentemente de angiotensina II (AngII). Esta é importante para a angiogénese e crescimento muscular. De tudo isto resulta que os pacientes com genótipo homozigótico para a deleção (DD), têm níveis mais elevados de AngII, logo maior força muscular.

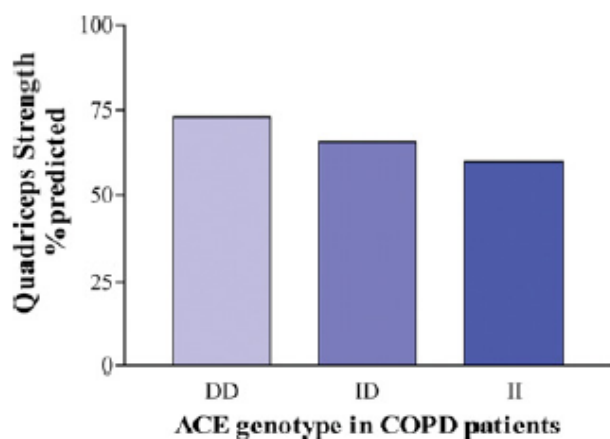


Figura 34: Influência do genótipo para a ECA na força muscular do quadricípete.

(retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

Estudos demonstram uma afectação preferencial dos músculos dos membros inferiores com uma relativa preservação dos músculos dos membros superiores e diafragma. Assim a inactividade e o descondicionamento muscular, característicos de doentes com DPOC, tem também a sua importância.

Usando vários modelos animais foi possível compreender melhor a biologia muscular e as vias de síntese ou degradação das proteínas. O esquema seguinte ilustra estas vias.

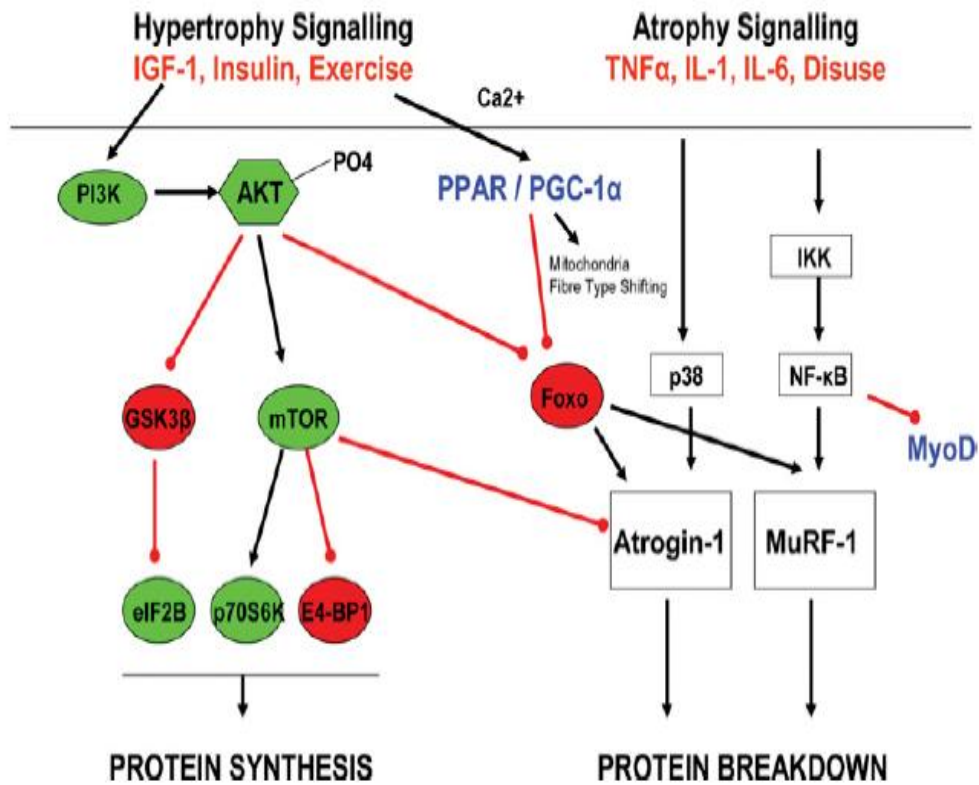


Figura 35: Vias de síntese proteica e proteólise. (retirado de Man, W.D., et al., 2009, *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations.*)

Hormonas anabólicas como o factor de crescimento 1 insulina-like (IGF-1) activam a via PI3K/Akt de que resulta um aumento na síntese proteica[31]. O desequilíbrio em favor do catabolismo nos doentes com DPOC, pode explicar também a miopatia.

Doucet, M. et al. (2007) citados por[30] demonstraram aumento nos níveis de MuRF-1, atrogin-1 e FoxO-1 em doentes com DPOC, de que resulta uma maior activação da via de degradação de proteínas.

PPAR- α e PPAR- γ , que inactivam a via de degradação de proteínas, encontram-se suprimidos na DPOC por factores como a hipóxia e a inflamação sistémica. Também a activação de NF-kB pelo TNF- α , presente na inflamação sistémica, contribui para a degradação proteica, logo perda de massa muscular.[32]

DIABETES MELLITUS TIPO II

A prevalência de diabetes em pacientes com DPOC situa-se entre os 10 e os 14%. [33]

Os mecanismos pelos quais a DPOC induz Diabetes Mellitus tipo II incluem a inflamação sistêmica, o stress oxidativo, o consumo de tabaco e o uso de glucocorticóides.

O consumo de tabaco e consequente inflamação sistêmica e stress oxidativo associam-se a um aumento na insulinoresistência. Em pacientes idosos a administração de glucocorticóides aumenta para o dobro o risco de desenvolver diabetes. [33]

A diabetes acaba por agravar a função respiratória, já debilitada nestes pacientes, ao diminuir a força inspiratória e a eficácia nas trocas gasosas. A diminuição da força inspiratória deve-se, possivelmente, à glicosilação não enzimática das fibras musculares ou mais raramente à neuropatia diabética dos nervos frénicos. As trocas gasosas são afectadas pela fibrose nodular intraseptal, microangiopatia, aumento na matriz extracelular e espessamento da lâmina basal dos capilares pulmonares.

Um estudo com 56 doentes com DPOC não diabéticos e 29 pessoas saudáveis foi realizado para atestar a influência da DPOC na insulinoresistência [34]. Os dados dos sujeitos submetidos ao estudo encontram-se sumarizados na tabela seguinte:

	Healthy subjects n = 29	Patients n = 56
Age (years)	62.9 (7.6)	66.7 (8.7)
FEV ₁ (l)	2.8 (0.7)	1.3 (0.5)*
FEV ₁ % predicted	104.7 (18.4)	51.9 (19.4)*
FVC (l)	3.42 (0.86)	2.21 (0.71)*
FVC % predicted	105.2 (17.9)	70.7 (18.1)*
Inhaled corticosteroid(mcg/ day) median (range)	0	400 (0–2000)
Smoking pack-years	0 (0–75)	35 (10–100)*
BMI (kg/m ²)	26.5 (3.8)	25.7 (4.9)
FFMI (kg/m ²)	17.0 (2.4)	17.1 (2.3)
FMI (kg/m ²)	9.5 (2.3)	8.6 (3.4)
Truncal FMI (kg/m ²)	4.2 (1.6)	4.2 (1.9)
Truncal FFMI (kg/m ²)	9.0 (1.2)	8.9 (1.3)
Insulin resistance [†]	1.13 (2.02)	1.68 (2.58)*
β -cell function [†] (%)	75.9 (1.8)	95.5 (2.2)
METS score [†]	37.2 (1.2)	30.9 (1.3)*
IL-6 (pg/ml)	1.43 (2.12)	2.75 (1.87)*
CRP (ng/ml)	683.9 (2.76)	2034.7 (3.24)*
TNF- α (pg/ml)	1.77 (1.83)	2.25 (2.0)
IL-6 sr (ng/ml)	18.6 (1.32)	18.6 (1.31)
TNF- α sr I (pg/ml)	1071.5 (1.31)	1288.2 (1.36)*
TNF- α sr II (pg/ml)	2187.8 (1.31)	2691.5 (1.37)*

Figura 36: Tabela com valores dos sujeitos saudáveis e com DPOC envolvidos no estudo. (retirado de Bolton, C.E., et al., 2007, *Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD.*)

Os resultados do estudo permitem afirmar que os pacientes com DPOC não diabéticos têm uma maior insulinoresistência. Os doentes com DPOC tinham uma maior resposta inflamatória com níveis aumentados de PCR, IL-6 e TNF- α bem como de receptores de TNF- α . Sujeitos com diabetes mellitus tipo II têm um aumento nos níveis circulantes de PCR, IL-6 e TNF- α e os níveis de TNF- α associam-se a uma maior insulinoresistência e hiperinsulinemia [2].

Sonnenberg, G.E. et al. (2004) citados por [2] propuseram que o TNF- α contribui para a patogénese da diabetes através da activação do NF-kB. Esta via pode ser antagonizada pela adiponectina, que reduz os níveis de NF-kB.

A inflamação sistémica associa-se a níveis reduzidos de adiponectina. Esta por sua vez tem uma relação inversa com a insulinoresistência.

No estudo Atherosclerosis Risk in Communities o fibrinogénio e leucócitos circulantes, presentes na inflamação sistémica, foram dados como factores preditivos do desenvolvimento de diabetes tipo II.

Outro factor causal parece ser a inactividade comum nestes doentes. É reconhecido que a actividade física aumenta a sensibilidade à insulina e reduz as citocinas pró-inflamatórias.

Esta insulinoresistência, incluída na síndrome metabólica, é um reconhecido factor de risco para Diabetes tipo II e para doenças cardiovasculares.

SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)

Estudos epidemiológicos demonstram que 20% dos pacientes com apneia obstrutiva do sono também apresentam DPOC enquanto que 10% dos pacientes com DPOC têm apneia obstrutiva do sono independentemente do estadió de severidade. [8]. Em cerca de 63% dos doentes com SAOS existe história de consumo de tabaco, o qual é um factor de risco tanto para a SAOS como para a DPOC.

Os estudos mais recentes indicam que a SAOS conjugada com a DPOC constituem um síndrome, que na língua inglesa, se denomina de “overlap syndrome”(síndrome de sobreposição). Estudos apontam para uma prevalência de 1% de “overlap syndrome” na população adulta.

Vários factores parecem contribuir para uma associação e agravamento da SAOS na DPOC como o edema no pescoço resultante da HTP e do tratamento crónico com corticoesteróides, a obesidade que diminui a compliance da caixa torácica e a força dos músculos respiratórios , a hipercapnia e hipoxémia crónicas e a inflamação sistémica. Alguns factores parecem ser protectores para o desenvolvimento de SAOS como um baixo IMC, diminuição do sono REM ou o tratamento com teofilinas (habitual na DPOC. [39]

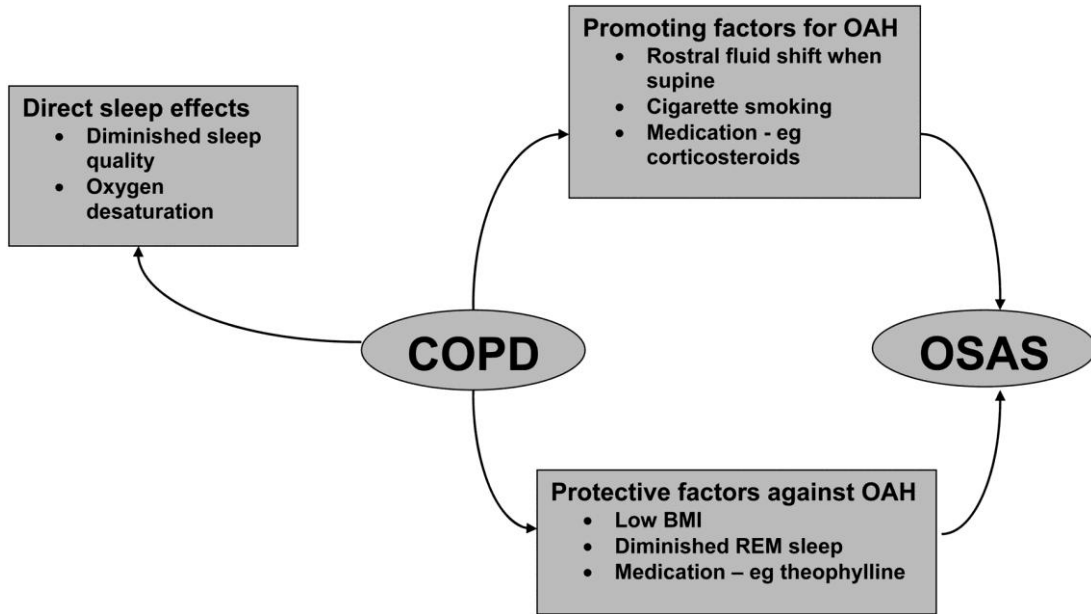


Figura 37 : Efeitos promotores e protectores de SAOS na DPOC. (retirado de McNicholas, W.T., 2009, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea*)

Em doentes com SAOS, vários estudos [39] apontam para uma base inflamatória sistémica com um aumento nas concentrações de TNF- α , IL-6, IL-8, PCR, de células inflamatórias como neutrófilos e linfócitos T e um aumento do stress oxidativo devido à hipoxémia crónica. Jelic, S. et al (2008) citados por [8] refere que os pacientes com esta afecção apresentam um certo grau de inflamação sistémica e stress oxidativo e compartilham algumas das co-morbilidades da DPOC como disfunção endotelial, insuficiência cardíaca, diabetes e síndrome metabólica.

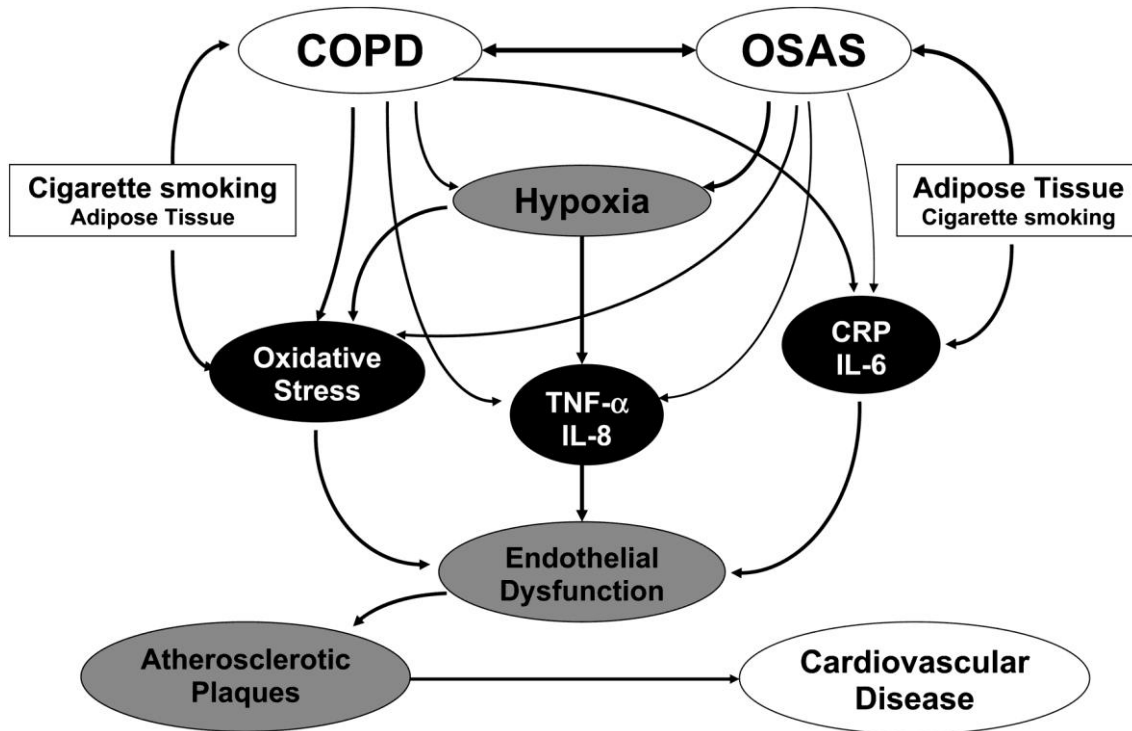


Figura 38 : Inflamação sistêmica como base fisiopatológica comum na DPOC e SAOS. . (retirado de McNicholas, W.T., 2009, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea*)

Uma possível causa para as elevadas concentrações de TNF- α e IL-8, é a reoxigenação intermitente devido à hipoxia intermitente, levando à activação do factor de transcrição NF- κ B com conseqüente produção dessas citocinas inflamatórias. Também a obesidade parece desempenhar o seu papel na activação do NF- κ B através da libertação de adipocinas e ácidos gordos livres.[40]

A DPOC é um factor predisponente ao desenvolvimento de um estado crónico que se denomina de síndrome inflamatório sistémico, sendo que a apneia obstrutiva do sono é um dos critérios de diagnóstico deste síndrome [40]. Para se fazer o diagnóstico de SISC são necessário, no mínimo, três critérios da tabela seguinte:

TABLE 1	Diagnostic components of chronic systemic inflammatory syndrome
	Age >40 yrs
	Smoking >10 pack-yrs
	Symptoms and abnormal lung function compatible with COPD
	Chronic heart failure
	Metabolic syndrome
	Increased C-reactive protein
	Obstructive sleep apnoea

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Figura 39 : Critérios de diagnóstico do Síndrome inflamatório sistémico crónico.

(retirado de Carratu, P. e Resta, O., 2008, *Is obstructive sleep apnea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome?*)

TRATAMENTO

O reconhecimento da importância que a inflamação sistêmica desempenha na fisiopatologia da DPOC enfatiza a necessidade de estratégias terapêuticas que a combatam.

O tratamento tradicional que engloba a cessação tabágica, os broncodilatadores, os corticosteróides, o oxigênio e a reabilitação física contribuem para reduzir a inflamação sistêmica.[35]

O consumo de tabaco crônico causa inflamação sistêmica, logo a sua cessação diminui essa mesma inflamação. Contudo existem alguns dados que o contradizem como os níveis continuamente elevados de PCR em ex-fumadores com DPOC. Mais estudos terão de ser realizados nesta área.

O esforço respiratório, característico destes doentes, inicia uma resposta inflamatória por parte do diafragma devido à maior activação muscular e recrutamento de linfócitos. Esta resposta inflamatória pode ser reduzida pelos broncodilatadores que diminuem a hiperinsuflação e a resistência respiratória.

Os agonistas β_2 parecem diminuir a inflamação sistêmica pois adrenoceptores β_2 também existem em células envolvidas na resposta inflamatória como os neutrófilos, monócitos e macrófagos e a estimulação destes receptores pode ter um efeito anti-inflamatório. A administração crónica de agonistas β_2 causa hipertrofia muscular devido a mudanças no turnover proteico. Este facto pode ter particular interesse no tratamento da miopatia associada á DPOC.

É sabido que as células epiteliais brônquicas libertem factores quimiotácticos de eosinófilos, monócitos e neutrófilos em resposta à acetilcolina e que a expressão e

função dos receptores muscarínicos dos neutrófilos está aumentada na DPOC. Assim antagonistas dos receptores muscarínicos podem funcionar como drogas anti-inflamatórias. O tiotrópio é um exemplo, que pode reduzir significativamente a hiperinsuflação e encarceração aérea, característica da DPOC.

Estudos *in vitro* demonstraram que a teofilina estabiliza ou inactiva diversas células inflamatórias como mastócitos, basófilos, neutrófilos, linfócitos, macrófagos e plaquetas[35]. Este efeito anti-inflamatório foi visto mesmo a concentrações baixas deste fármaco, concentrações < 10 mg/L. O tratamento a longo prazo com teofilina também mostrou reduzir a mieloperoxidase e a elastase dos neutrófilos bem como as concentrações de TNF- α , IL-8 e neutrófilos na expectoração de doentes com DPOC.

Os corticoesteróides inalados podem reduzir a concentração de PCR, que se pensa estar envolvida na patogénese da aterosclerose. Esta redução de PCR, parece estar ligada a uma diminuição na produção de IL-6 pelo fígado. Um estudo retrospectivo demonstrou que doses de corticoesteróides inalados de 50-200 mg/dia estão associadas a uma redução no risco de enfarte do miocárdio. Assim os corticoesteróides parecem ter um papel protector na prevenção de doenças cardiovasculares em doentes com DPOC.

O exercício aeróbio também se reveste de grande interesse nestes doentes e deve ser iniciado independentemente do grau de DPOC. Este tipo de exercício aumenta os níveis de enzimas oxidativas mitocondriais, a capilarização muscular, a quantidade de O₂ usado bem como diminui o tempo de recuperação de creatina-fosfato.[35]

Em paciente incapazes de realizar qualquer tipo de exercício reveste-se de particular importância, a estimulação eléctrica neuromuscular. Esta possibilita um combate à miopatia em doentes intolerantes ao exercício.

O tratamento a logo prazo com O₂ previne a activação plaquetar e a formação do trombo induzida pela hipóxia, o que reduz o risco de aterotrombose. Também previne o stress oxidativo induzido pelo exercício nestes doentes.

O papel de terapêuticas anti-inflamatórias mais específicas tem vindo a crescer.

O infliximab, um anticorpo monoclonal para o TNF- α , poderá ser um tratamento lógico nestes pacientes. Contudo em doentes com formas moderadas a graves da doença, o infliximab não mostrou benefício.

As proteínas cinases activadoras de mitogénios (MAPKs) têm um papel chave no processo inflamatório. Um destas proteínas é a p38 MAPK que aumenta a transcrição de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 bem como de prostaglandinas. Alguns inibidores da p38 MAPK como o SB 203580 ou a doramapimod (BIRB796BS) parecem desempenhar um efeito anti-inflamatório.

As fosfodiesterases influenciam a produção de mediadores inflamatórios, a diferenciação celular, a apoptose, a contracção do músculo liso. A fosfodiesterase 4 é expressa em células inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da DPOC. Assim inibidores da fosfodiesterase 4 como o roflumilast parecem contribuir para a diminuição da resposta inflamatória, principalmente pela redução da libertação de TNF- α .

Muitos estudos mostraram as propriedades anti-inflamatórias e imunomodadoras da heparina. A heparina parece inibir a actividade de proteases derivadas dos neutrófilos como a elastase e a catepsina G.

Como o stress oxidativo desempenha um papel importante na inflamação sistémica, a terapêutica anti-oxidante reveste-se de especial destaque.

A N-acetilcisteína é rapidamente metabolizada em cisteína, que é um precursor na síntese intracelular de glutathiona (GSH). A glutathiona protege as células e tecidos dos danos provocados pelas espécies reactivas de oxigénio. Assim a glutathiona permite restaurar o equilíbrio redox celular.

As estatinas, hipolipemiantes, descem os níveis de PCR, possivelmente por diminuïrem a produçãõ de IL-6. Experimentalmente, a sinvastatina, mostrou inibir o enfisema induzido pelo tabaco bem como reduzir o infiltrado inflamatório peri-brônquico e peri-vascular. As estatinas também aumentam a fagocitose de células apoptóticas, algo que se encontra diminuïdo na DPOC. O efeito das estatinas parece dever-se à inibiçãõ da isoprenilaçãõ de moléculas sinalizadoras como a Rha, Ras e Rac . Através deste facto as estatinas diminuem a expressãõ de moléculas de adesãõ que estãõ envolvidas no recrutamento de células inflamatórias.

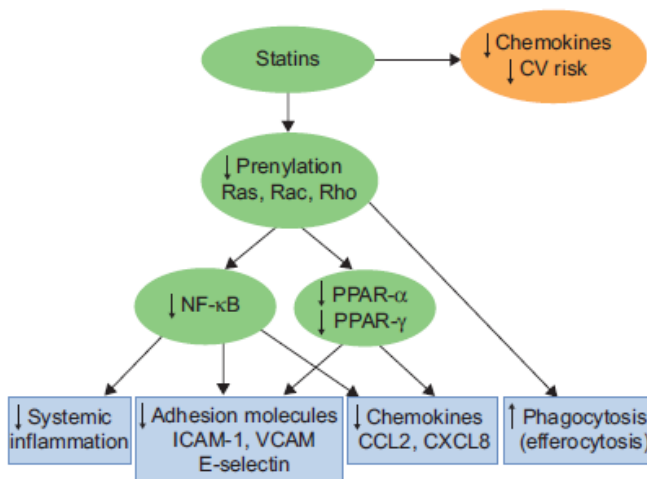


Figura 40 : Efeito benéfico das estatinas na inflamação sistêmica. (retirado de Barnes, P.J. e B.R. Celli, 2009, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*)

Como a Angiotensina II induz genes pró-inflamatórios e aumenta o stress oxidativo, os inibidores da enzima de conversão da Angiotensina (IECAs) e os antagonistas dos receptores da Angiotensina (ARAs) parecem ter um papel anti-inflamatório na DPOC, principalmente na prevenção das doenças cardiovasculares [36]. Um ARA, o irbesartan, reduz a hiperinsuflação da DPOC por um mecanismo ainda desconhecido.[35]

Os agonistas PPAR- α (fibratos) e PPAR- γ (tiazolidinedionas), usados no tratamento da diabetes, parecem também inibir a expressão de genes inflamatórios em células como os macrófagos, os linfócitos e os neutrófilos. Também diminuem o efeito profibrótico do TGF- β nos fibroblastos diminuindo a fibrose pulmonar destes doentes bem como aumentam a proliferação de células musculares lisas. A reduzida expressão de PPAR- α está correlacionada com a caquexia e inflamação sistêmica, logo estes agonistas terão um papel terapêutico nestas patologias.

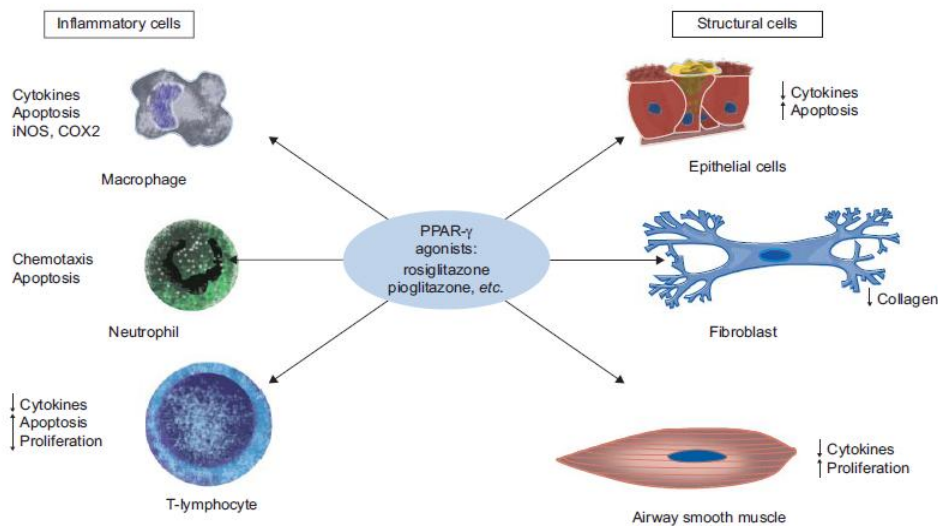


Figura 41 : Efeito dos agonistas PPAR nas células inflamatórias e estruturais. (retirado de Barnes, P.J. e B.R. Celli, 2009, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*)

CONCLUSÃO

A DPOC pode ser descrita como uma inflamação crónica dos pulmões. Esta pode generalizar-se e desenvolver diversas doenças extra-pulmonares. Estas manifestações sistémicas, abordadas neste trabalho, como as doenças cardiovasculares, hipertensão pulmonar, cancro pulmonar, anemia, osteoporose, miopatia, caquexia, diabetes, depressão e apneia obstrutiva do sono aumentam a morbi-mortalidade dos doentes com DPOC.

É assim de vital importância o reconhecimento de que a DPOC é uma doença multi-sistémica desempenhando a inflamação, induzida maioritariamente pelo tabaco, um papel primordial na sua fisiopatologia. Marcadores inflamatórios como PCR, fibrinogénio, citocinas, células inflamatórias como linfócitos e neutrófilos e espécies reactivas derivadas do stress oxidativo são os actores principais num processo crónico de acometimento dos vários sistemas orgânicos.

A cessação tabágica e a reabilitação pulmonar são mandatórias para o tratamento destas afecções bem como as mais recentes terapêuticas anti-inflamatórias como os agonistas PPAR.

Em suma é essencial abandonar a visão escotómica da DPOC como uma doença pulmonar e procurar desenvolver novas estratégias de tratamento para as suas comorbilidades melhorando assim o prognóstico destes doentes.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

CVF – Capacidade vital forçada

FVC – Forced vital capacity

VEMS – Volume expiratório máximo no 1º segundo

FEV1 – Forced expiratory volume

SISC - Síndrome inflamatório sistémico crónico

LTB4 – Leucotrieno B4

PMN - Polimorfonucleares

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

IL-1 β – Interleucina 1 beta

sTNF-R55 – Receptor 55 do factor de necrose tumoral alfa

IL-10 – Interleucina 10

PCR – Proteína C reactiva

NF- κ B – Factor nuclear kappa B

G-CSF – Factor estimulante de colónias de granulócitos

GM-CSF – Factor estimulante de colónias de granulócitos e monócitos

MCP-1 – Proteína 1 quimiotáctica de monócitos

MPM – Metaloproteinases da matriz

ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular 1

VCAM-1 – Molécula de adesão de células vasculares

MA – Macrófagos alveolares

IMC – Índice de massa corporal

SP-D – Proteína surfactante D

DTPA – Ácido dietilenotriaminopentaacético

Tc99m – Tecnécio 99m

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

11-d-TxB2 – 11-desidro-tromboxano B2

TxB2 – Tromboxano B2

COX-1 – Cicloxigenase 1

HTP – Hipertensão pulmonar

HT – Hipertensão arterial

DNA – Ácido desoxirribonucleico

IL-1 α – Interleucina 1 alfa

RNA – Ácido ribonucleico

miRNA – micro ácido rinonucleico

PGE2 – prostaglandina E2

TGF- β – Factor transformante de crescimento beta

COX-2 – Cicloxigenase 2

BCL-2 – Gene anti-apoptótico “B cell lymphoma 2”

INF- γ – Interferão gamma

Epo – Eritropoetina

O₂ – Oxigénio molecular

IECA – Inibidor da enzima de conversão de angiotensina

MRC – Medical Research Council

CES-D – Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão

SGRQ – Questionário respiratório St. George

IGF-1 – Factor de crescimento insulina-*like* 1

IGF-5 – Factor de crescimento insulina-*like* 5

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

ATP – Adenosina tri-fosfato

ADP – Adenosina di-fosfato

ECA – Enzima de conversão de angiotensina

AngII – Angiotensina II

PI3K/Akt – fosfoinositol 3 cinase

MuRF-1 – gene “muscle ring finger-1”

FoxO-1 – factor de transcrição “forkhead box O”

PPAR- α – Receptor activado por proliferação peroxissômica alfa

PPAR- γ – Receptor activado por proliferação peroxissômica gamma

MAPK – Proteína cinase activadora de mitogénio

GSH – Glutationa

ARA – Antagonista dos receptores de angiotensina

GLOSSÁRIO DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico que demonstra os níveis de VEMS e CVF em indivíduos normais e com DPOC. (pág. 7)

Figura 2 : Extensão da resposta inflamatória medida como a percentagem de vias aéreas contendo Polimorfonucleares (PMN), macrófagos, eosinófilos e linfócitos T e B. (pág.10)

Figura 3 : Microfotografia evidenciando a infiltração de linfócitos T numa via aérea num doente com DPOC. (pág.12)

Figura 4 : Concentrações séricas de marcadores inflamatórios – neutrófilos, plaquetas, fibrinogénio e PCR- em doentes com DPOC. (pág.13)

Figura 5: Inflamação local/sistémica e patologias associadas na DPOC . (pág.14)

Figura 6: Esquema representativo da possível influência da inflamação do tecido adiposo na inflamação sistémica na DPOC.(pág.19)

Figura 7: Esquema representativo da importância da inflamação sistémica na origem de diversas patologias. (pág.20)

Figura 8: Esquema ilustrativo das interrelações entre os diferentes factores causais de aterotrombose na DPOC. (pág.23)

Figura 9: Esquema ilustrativo da onda de pulso arterial. (pág.26)

Figura 10: Tabela com valores de pressões arteriais em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades. (pág.27)

Figura 11: Gráfico que demonstra o aumento de pressão arterial em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades. (pág.28)

Figura 12: Gráfico com o tempo para reflexão de onda em indivíduos saudáveis, com DPOC e com DPOC e comorbilidades. (pág.28)

Figura 13: Tabela com diferentes morbilidades cardíacas segundo diferentes graus de DPOC. (pág.29)

Figura 14: Tabela com características pessoais, fisiológicas, farmacológicas e biológicas segundo diferentes graus de DPOC. (pág.30)

Figura 15: Tabela com concentrações de marcadores inflamatórios e perfil lipídico segundo diferentes graus de DPOC. (pág.31)

Figura 16: Remodelação vascular arterial. (pág.32)

Figura 17: Esquema representativo da influência da DPOC na gênese de HTP e disfunção ventricular direita. (pág.33)

Figura 18: Gráfico que relaciona o risco de enfarte do miocárdio com o número de exacerbações de DPOC. (pág.34)

Figura 19: Esquema ilustrativo dos diversos factores implicados na gênese da HTP. (pág.36)

Figura 20: Esquema representativo da influência da DPOC no desenvolvimento de anemia. (pág.41)

Figura 21: Esquema representativo da influência de factores associados à DPOC no desenvolvimento de anemia. (pág.43)

Figura 22: Tabela com diferentes características entre pacientes com exacerbações frequentes e exacerbações pouco frequentes. (pág.45)

Figura 23: Gráfico com diferentes scores de depressão entre diferentes frequências de exacerbação. (pág.46)

Figura 24: Gráficos: Relação entre o score de depressão e o SGRQ. (pág.47)

Figura 25: Gráfico com a relação entre o score de depressão e o tempo passado fora de casa. (pág.48)

Figura 26: Tabela com características de doentes com exacerbações de DPOC frequentes. (pág.48)

Figura 27: Gráfico que demonstra maior score de depressão durante as exacerbações da DPOC. (pág.49)

Figura 28: Gráfico que relaciona a sobrevivência na DPOC em pacientes com ou sem caquexia. (pág.52)

Figura 29: Bases fisiopatológicas para o desenvolvimento de caquexia na DPOC. (pág.53)

Figura 30: Gráfico com sintomas limitantes da capacidade física numa coorte de doentes com DPOC. (pág.60)

Figura 31: Disfunção muscular em diferentes grupos musculares. (pág.61)

Figura 32: Anormalidades clínicas, estruturais e metabólicas musculares na DPOC. (pág.62)

Figura 33: Ciclo vicioso na DPOC envolvendo a dispneia, atrofia muscular, metabolismo anaeróbio e acidose láctica. (pág.64)

Figura 34: Influência do genótipo para a ECA na força muscular do quadríceps. (pág.66)

Figura 35: Vias de síntese proteica e proteólise. (pág.67)

Figura 36: Tabela com valores dos sujeitos saudáveis e com DPOC envolvidos no estudo. (pág.70)

Figura 37 : Efeitos promotores e protectores de SAOS na DPOC. (pág. 73)

Figura 38 : Inflamação sistêmica como base fisiopatológica comum na DPOC e SAOS. (pág.74)

Figura 39 : Critérios de diagnóstico do Síndrome inflamatório sistêmico crônico. (pág.75)

Figura 40 : Efeito benéfico das estatinas na inflamação sistêmica. (pág. 79)

Figura 41: Efeito dos agonistas PPAR nas células inflamatórias e estruturais. (pág. 80)

BIBLIOGRAFIA

1. Chatila, W.M., et al., *Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(4): p. 549-55.
2. van Eeden, S.F. and D.D. Sin, *Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease*. Respiration, 2008. 75(2): p. 224-38.
3. Fabbri, L.M., et al., *Complex chronic comorbidities of COPD*. Eur Respir J, 2008. 31(1): p. 204-12.
4. Dourado, V.Z., et al., *Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease*. J Bras Pneumol, 2006. 32(2): p. 161-71.
5. Sinden, N.J. and R.A. Stockley, *Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence*. Thorax, 2010. 65(10): p. 930-6.
6. Wouters, E.F., et al., *Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection?* Proc Am Thorac Soc, 2009. 6(8): p. 638-47.
7. Tkacova, R., *Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives*. Mediators Inflamm, 2010. 2010: p. 585989.
8. Barnes, P.J. and B.R. Celli, *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. Eur Respir J, 2009. 33(5): p. 1165-85.
9. Agustí, A., *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should)*. Proc Am Thorac Soc, 2007. 4(7): p. 522-5.
10. Andreassen, H. and J. Vestbo, *Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective*. Eur Respir J Suppl, 2003. 46: p. 2s-4s.
11. Sin, D.D. and S.F. Man, *Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease*. Can J Physiol Pharmacol, 2007. 85(1): p. 141-7.
12. Sin, D.D., et al., *Combination therapy of inhaled corticosteroids and long-acting beta2-adrenergics in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Curr Pharm Des, 2004. 10(28): p. 3547-60.
13. Tkac, J., S.F. Man, and D.D. Sin, *Systemic consequences of COPD*. Ther Adv Respir Dis, 2007. 1(1): p. 47-59.

14. Rodriguez-Roisin, R. and J.B. Soriano, *Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(8): p. 842-7.
15. Fimognari, F.L., et al., *Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2008. 3(1): p. 89-96.
16. Tapson, V.F., *The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc, 2005. 2(1): p. 71-7.
17. Mills, N.L., et al., *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk*. Thorax, 2008. 63(4): p. 306-11.
18. Sin, D.D. and S.F. Man, *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Circulation, 2003. 107(11): p. 1514-9.
19. Falk, J.A., et al., *Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(4): p. 543-8.
20. Naeije, R., *Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc, 2005. 2(1): p. 20-2.
21. Sabit, R., et al., *The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD*. Chest, 2010. 138(1): p. 47-51.
22. Jyothula, S. and Z. Safdar, *Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2009. 4: p. 351-63.
23. Sin, D.D. and S.F. Man, *Is systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD?* Chest, 2006. 130(2): p. 310-2.
24. Barbera, J.A. and I. Blanco, *Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management*. Drugs, 2009. 69(9): p. 1153-71.
25. Lee, G., T.C. Walser, and S.M. Dubinett, *Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer*. Curr Opin Pulm Med, 2009. 15(4): p. 303-7.

26. Carroz, K.P., [*Anemia in COPD: should it be taken into consideration?*]. Arch Bronconeumol, 2007. 43(7): p. 392-8.
27. Quint, J.K., et al., *Relationship between depression and exacerbations in COPD*. Eur Respir J, 2008. 32(1): p. 53-60.
28. Wagner, P.D., *Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD*. Eur Respir J, 2008. 31(3): p. 492-501.
29. Ionescu, A.A. and E. Schoon, *Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J Suppl, 2003. 46: p. 64s-75s.
30. Man, W.D., et al., *Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations*. Clin Sci (Lond), 2009. 117(7): p. 251-64.
31. Rabinovich, R.A. and J. Vilaro, *Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Curr Opin Pulm Med, 2010. 16(2): p. 123-33.
32. Wouters, E.F., *Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD*. Thorax, 2002. 57(12): p. 1067-70.
33. Laghi, F., N. Adiguzel, and M.J. Tobin, *Endocrinological derangements in COPD*. Eur Respir J, 2009. 34(4): p. 975-96.
34. Bolton, C.E., et al., *Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD*. COPD, 2007. 4(2): p. 121-6.
35. Cazzola, M., et al., *Treating systemic effects of COPD*. Trends Pharmacol Sci, 2007. 28(10): p. 544-50.
36. Rutten, F.H., et al., *Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination?* Eur J Heart Fail, 2006. 8(7): p. 706-11.
37. Rodriguez-Roisin, R. et al, *GOLD - Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*, www.goldcopd.com,2010.
38. Rennard, S.I., *Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities*, Eur Respir Rev 2007; 16: 105, 91–97.
39. McNicholas, W.T., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine , 2009, Vol180, pp.692-700.

40. Carratu, P. e Resta, O., *Is obstructive sleep apnoea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome?*, European Respiratory Journal, 2008,31(6), 1381-82