



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

PEDRO MIGUEL CARDOSO FERREIRA

***OSTEOPOROSE NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÓNICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO
DR. TIAGO ALFARO**

OUTUBRO/2011

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Osteoporose na doença pulmonar obstrutiva crónica

Autor: Pedro Miguel Cardoso Ferreira

Afiliação: Centro Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Serviço de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, 3000-075
Coimbra

E-mail: Pedro.mcf@hotmail.com

Orientador: Prof. Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro

Co-orientador: Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro

Coimbra,
Outubro de 2011

Agradecimentos:

Ao Prof. Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro pela disponibilidade e conhecimentos transmitidos, bem como pela motivação e apoio que sempre transmitiu.

Ao Dr. Daniel Rial pela criatividade que me permitiu abrilhantar um pouco mais este trabalho.

Em especial ao Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro, sempre presente e disponível e com paciência infindável mesmo após variadas e constantes alterações do trabalho que sempre se mostrou motivado para melhorar e conseguir um pouco mais.

Índice	
Abreviaturas	4
Resumo	6
Abstract	8
Introdução	10
Desenvolvimento	12
DPOC	12
Definição	12
Epidemiologia.....	12
Fatores de risco.....	13
Fisiopatologia	15
Manifestações clínicas	19
Diagnóstico e avaliação da gravidade.....	19
Estado Inflamatório – local e sistémico	21
Comorbilidades e manifestações extra-pulmonares da DPOC	22
Comorbilidades da DPOC	23
Deficiência em $\alpha 1$ antitripsina	27
Monitorização e tratamento da DPOC.....	28
Tratamento farmacológico da DPOC	29
Tratamento farmacológico de comorbilidades com impacto na DPOC.....	30
Tratamento não farmacológico da DPOC.....	32
Expectativas futuras no tratamento da DPOC	33
Osteoporose	35
Definição	35
Epidemiologia.....	35
Fisiopatologia	35
Manifestações clínicas e diagnóstico.....	39
Tratamento da osteoporose	40
A DPOC e a Osteoporose	44
Epidemiologia.....	44
Fatores de risco.....	45
Fisiopatologia	46
O estado de inflamação sistémica no desenvolvimento de osteoporose	50
O impacto das fraturas osteoporóticas na DPOC.....	51
Diagnóstico, prevenção e tratamento da osteoporose em doentes com DPOC.....	51
Discussão/Conclusão.....	55
Algoritmo Clínico	58
Referências	59

Abreviaturas

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

OMS – Organização Mundial de Saúde

IL-6 – Interleucina 6

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

PCR – Proteína C Reativa

VEMS – Volume Expiratório Máximo Forçado no primeiro Segundo

CVF – Capacidade Vital Forçada

DXA – *Dual-emission X-ray absorptiometry* – densitometria de dupla energia baseada em raios X

TCAR – Tomografia Computorizada de Alta Resolução

PTH – Hormona Paratiroideia

IMC – Índice de Massa Corporal

LBA – Lavagem Bronco-alveolar

Índice BODE – *Body mass index, degree of Obstruction, level of functional Dyspnea, Exercise capacity* – Índice que relaciona o índice de massa corporal, grau de obstrução do fluxo aéreo, o grau de dispneia e a capacidade de exercício

RANK – *Receptor activator of nuclear fator kappa-B*

RANKL – *Receptor activator of nuclear fator kappa-B ligand*

IL-8 – Interleucina 8

IL-1 β – Interleucina 1 β

INF- γ - Interferão γ

PGE₂ – Prostaglandia E₂

IECA – Inibidores do Enzima de Conversão da Angiotensina

ARA – Antagonista dos Receptores da Angiotensina

IBP – Inibidor da Bomba de Protões

DII – Doença Inflamatória Intestinal

UI – Unidades Internacionais

Resumo

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crónica é caracterizada por uma obstrução do fluxo aéreo não completamente reversível tendo o tabaco como seu principal fator de risco. Classicamente considerada como uma patologia limitada aos pulmões, tem evidenciado um componente sistémico muito relevante. A presença de comorbilidades influencia negativamente o estado geral do doente, aumentando a mortalidade desta doença. Uma dessas comorbilidades é a osteoporose, uma das mais conhecidas patologias associadas à doença pulmonar obstrutiva crónica, tratando-se de uma patologia esquelética com compromisso da força óssea.

Objectivos: Perante a prevalência e importância desta associação o objetivo deste trabalho passou pela recolha e sistematização do conhecimento atual sobre a mesma, estudando fatores de risco, mecanismos fisiopatológicos e tratamentos disponíveis. Foram pesquisadas orientações futuras de desenvolvimento do conhecimento atual, procurando também os pontos mais deficitários e onde o investimento será mais promissor. A profilaxia da osteoporose através da atividade física recebeu especial atenção.

Desenvolvimento: Existe nestes doentes uma associação entre esta doença inicial e a perda de massa óssea ou risco de fraturas. Apesar dos mecanismos envolvidos não serem completamente conhecidos o estado de inflamação sistémica apresenta-se como um fator importante. Outros mecanismos como o tabaco, a inatividade, a deficiência em vitamina D ou a terapêutica implementada podem estar envolvidos no desenvolvimento de osteoporose nestes doentes. O tratamento desta associação passa pelas recomendações para cada uma delas isoladamente visto não haverem, até então, indicações sobre o tratamento de osteoporose nestes doentes. A prevenção ocupa um lugar de destaque, com relevância na atividade física que, além de melhorar a qualidade de vida nos doentes com doença

pulmonar obstrutiva crónica, diminui o estado de inflamação sistémica e é considerada como um método de prevenção de osteoporose em qualquer indivíduo.

Conclusão: É indiscutível o aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose nos doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica. A inflamação sistémica parece constituir um ponto-chave nesta associação para a qual a prevenção é a arma mais poderosa. O tipo de exercício físico prescrito na reabilitação pulmonar contribui para a prevenção de osteoporose sendo, no entanto necessários mais estudos sobre a prevenção e tratamento destes doentes. A pesquisa de novos fármacos anti-inflamatórios e o estudo de doentes com patologia em estadios mais precoces é também fundamental.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crónica; osteoporose; fatores de risco; comorbilidades; efeitos extra-pulmonares; tratamento.

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by an airflow limitation which is not fully reversible, being cigarette smoking its main risk factor. Traditionally, this disease was considered as a lung limited pathology but it has evolved to a relevant systemic component. The existence of comorbidities is inversely related with the health status of the patient, increasing its mortality. Osteoporosis is one of the most known associated diseases, described as a skeleton pathology with impaired bone strength.

Objectives: The aim of this review was to collect and systematize the state of knowledge and clinical practice about this disease, studying risk factors, fisiopathological mechanisms and available treatments. Future directions were also examined, finding the weakest parts of the actual knowledge and also the most promising themes. Osteoporosis prevention through physical activity received special attention in this review.

Actual knowledge: There is an association between chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis but the mechanisms behind this process are not well known. The systemic inflammation seems to be a relevant factor. There are also other factors as tobacco, inactivity, vitamin D deficiency and also the treatment to the first disease. Actually there are none recommendations to treat osteoporosis in those patients. The treatment of this association is made by recommendations towards each of the diseases alone. Osteoporosis prevention plays an important role in this treatment, highlighting the physical activity which, besides improving health quality also reduces the systemic inflammation and is recognized as a way to prevent osteoporosis.

Conclusion: The risk to develop osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease is unquestionable. Systemic inflammations seem to be a key-point in this association and its prevention is a powerful measure to reduce the risk. The physical activity, which is prescribed on pulmonary rehabilitation, contributes to osteoporosis prevention, but more

studies are needed. New studies about new anti-inflammatory drugs and also studies on patients with less severe disease are also important, possibly having great impact on future knowledge.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; osteoporosis; risk factors; comorbidities; extra-pulmonary symptoms; treatment.

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é atualmente uma causa importante de morbilidade e mortalidade, expectando-se um aumento significativo do seu impacto nos próximos anos (Langhammer *et al.*, 2009). Trata-se de uma doença muito prevalente e incapacitante, que se desenvolve como consequência de vários fatores, destacando-se o tabaco como o mais importante (Cornwell *et al.*, 2010). Apesar de ser classicamente considerada uma doença exclusivamente pulmonar, a DPOC tem vindo a ser cada vez mais reconhecida como uma doença complexa e associada a um componente sistémico importante (Jorgensen *et al.*, 2007; Madsen *et al.*, 2010), nomeadamente expresso em efeitos extra-pulmonares e comorbilidades (Duckers *et al.*, 2011). O interesse científico atual foca-se no desenvolvimento destes efeitos e as suas consequências para a gravidade da doença no indivíduo, (Gonnelli *et al.*, 2010) com consequente progresso no número de estudos relacionados com este tema.

A osteoporose constitui uma das mais reconhecidas manifestações extra-pulmonares da DPOC, (Barnes & Celli, 2009) sendo a presença de baixa densidade óssea, que leva à osteoporose, comum nestes doentes (Duckers *et al.*, 2011). Trata-se de uma patologia esquelética sistémica com compromisso da força óssea e aumento do risco de fratura, consideravelmente prevalente nos doentes com DPOC, especialmente naqueles com doença mais avançada (Lehouck *et al.*, 2011). Os doentes com DPOC moderada ou grave apresentam limitações nas suas atividades e a presença de fraturas constitui uma inevitável causa para agravamento da sua incapacidade, bem como diminuição da qualidade de vida (Langhammer *et al.*, 2009).

Face à significativa frequência desta associação, bem como o risco de morbilidade e mortalidade que a mesma acarreta, o estudo da relação entre ambas as patologias é muito importante. Neste campo têm havido múltiplos desenvolvimentos, existindo ainda alguma

falta de consenso e evidência sobre a etiologia desta associação, bem como estudos que a possam comprovar.

O objetivo deste trabalho foi a recolha e sistematização do estado do conhecimento atual sobre a osteoporose em doentes com DPOC, estudando os fatores de risco, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e os tratamentos disponíveis, quer para a profilaxia, quer para o tratamento. A relação entre atividade física e a presença de osteoporose nos doentes com DPOC receberá ainda especial atenção. Serão indicadas as linhas futuras de conhecimento desta associação que estão agora em estudo, quer a nível profilático, quer de diagnóstico e tratamento das patologias. Identificam-se, por fim, áreas onde o conhecimento é ainda deficitário, apresentando os seus pontos mais fracos e propondo temas prioritários de investigação futura.

Desenvolvimento

DPOC

Definição

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é atualmente definida pela iniciativa GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) como uma doença prevenível e tratável, com algumas manifestações extra-pulmonares significativas que podem contribuir para a sua gravidade. A sua componente pulmonar é caracterizada por uma limitação do fluxo aéreo que não é completamente reversível. Esta limitação é habitualmente progressiva e associa-se a uma resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas ou gases nocivos (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Epidemiologia

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estimou recentemente que existam cerca de 210 milhões de doentes com DPOC em todo o mundo. Em 2001 estimava-se uma prevalência mundial de DPOC de 1013 doentes por cada 100 000 habitantes (1206 nos homens e 810 nas mulheres). As maiores taxas de prevalência foram encontradas na região oeste do Pacífico, principalmente devido aos elevados hábitos tabágicos na China (60% da população adulta masculina é fumadora), tendo-se encontrado menor prevalência desta doença na África Sub-Sahariana, provavelmente devido à baixa esperança média de vida e também menores hábitos tabágicos. Acredita-se que nos países sub-desenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao aumento dos hábitos tabágicos e também da esperança média de vida, a prevalência de DPOC aumente substancialmente nas próximas décadas (World Health Organization, 2008). Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos da

América (EUA) a prevalência de DPOC tem diminuído nos homens e aumentado nas mulheres nos últimos 10 anos (World Health Organization, 2008).

A DPOC é, atualmente, a quarta maior causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial. Estima-se que em 2020 esta atinja o terceiro lugar, seguidamente à Doença Cardíaca Isquémica (DCI) e ao Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011; Perlmutter, 2011).

Num estudo realizado em Portugal com o objetivo de avaliar a prevalência de DPOC numa grande cidade, Lisboa, foram estudados 710 participantes com mais de 40 anos de idade e foi observada uma prevalência de 14,2% de DPOC independentemente do estadio e 6,9% nos estadios II a IV. Este grupo de trabalho notou ainda uma relação entre a prevalência de DPOC e os hábitos tabágicos dos doentes, verificando uma prevalência de DPOC em pacientes sem hábitos tabágicos de 9,2%, enquanto nos fumadores recentes a prevalência era já de 17,9%. Por sua vez, nos fumadores de longa data a prevalência desta patologia era de 42,9% (C. Bárbara, 2010).

Estes dados consolidaram os já obtidos pela iniciativa PNEUMOBIL-2, que mostrou uma prevalência de obstrução de 25% numa amostra de 5324 indivíduos com mais de 40 anos e fumadores ou ex-fumadores. Refere ainda a situação de sub-diagnóstico desta patologia, pelo menos nos grupos de risco, pois apenas 5% dos doentes com obstrução no estudo tinham conhecimento prévio da sua doença (Reis Ferreira *et al.*, 2009).

Fatores de risco

Por regra o doente com DPOC apresenta uma história pessoal de exposição a fatores de risco, incluindo hábitos tabágicos, exposição crónica a poluentes ambientais, poeiras ocupacionais ou outras partículas nocivas.

A evidência de que o tabaco constitui o fator de risco mais importante de DPOC tem vindo a crescer há mais de 40 anos, acreditando-se que existe uma relação de causalidade em até 90% dos doentes com DPOC. Variados estudos mais recentes têm mostrado uma associação positiva entre os hábitos tabágicos e a DPOC, revelando uma relação exposição-resposta nestes doentes (a exposição tabágica precede a doença) (Eisner *et al.*, 2010).

Existe ainda evidência de que a poluição atmosférica está relacionada com diminuição da função pulmonar nos indivíduos expostos. A exposição a poluentes como o ozono (O₃) ou o óxido nítrico (NO₂) pode produzir efeitos deletérios nas vias aéreas, incluindo stress oxidativo, inflamação pulmonar e sistémica, aumento da reatividade brônquica, diminuição da função ciliar e amplificação das infecções virais. A exposição a poluentes resultantes da combustão de biomassa e combustíveis mostrou relevância no desenvolvimento de DPOC em mulheres, que se mostraram mais sensíveis que os homens a este fator de risco (Eisner *et al.*, 2010). A exposição profissional a poluentes apresenta também evidência de consistir num fator de risco de desenvolvimento de DPOC. São necessários contudo mais estudos sobre os efeitos da poluição atmosférica, da asma e da tuberculose no desenvolvimento de DPOC (Eisner *et al.*, 2010).

O envolvimento de fatores de risco genéticos para a DPOC está ainda pouco estudado. Acredita-se que hajam vários fatores de risco genéticos mas apenas a deficiência em α 1 antitripsina está bem documentada (Eisner *et al.*, 2010). A deficiência em α 1 antitripsina é reconhecida como o principal fator de risco genético para o desenvolvimento de DPOC. Estudos mostraram que esta patologia apresenta uma prevalência de 1 a 4,5% nos doentes com DPOC, sendo que mais de 17,8% destes apresentam o alelo PiMZ, heterozigoto para a deficiência (Wood & Stockley, 2007). Os portadores desta deficiência desenvolvem DPOC numa idade em média 5 anos inferior ao resto dos doentes (Duckers *et*

al., 2010). A $\alpha 1$ antitripsina é uma glicoproteína de fase aguda sintetizada, na sua maioria, nos hepatócitos e depois secretada para o plasma (Wood & Stockley, 2007). A sua principal função passa por proteger os tecidos contra a elastase neutrofílica, num equilíbrio protease-antiprotease. Na presença de baixos níveis de $\alpha 1$ antitripsina a protease não é inibida, o que acarreta uma destruição de parênquima pulmonar, resultando em enfisema e DPOC (Perlmutter, 2011). Os portadores desta deficiência tornam-se mais propensos a desenvolver patologia pulmonar com rápido declínio da função respiratória se tiverem, por exemplo, hábitos tabágicos (Wood & Stockley, 2007). Estas manifestações revelam-se mesmo em idades jovens.

Devido à possível obstrução fixa do fluxo aéreo que os doentes com asma apresentam, esta doença constitui-se também como um fator de risco para a DPOC. Nota-se uma relação entre o tempo de duração da doença e o risco de DPOC. A tuberculose parece apresentar risco de DPOC, mas a evidência é ainda insuficiente. É ainda desconhecido se estas patologias acompanhadas de obstrução irreversível das vias aéreas apresentam as mesmas características clínicas da DPOC (Eisner *et al.*, 2010).

Acredita-se que um elevado aporte de vitamina C e outros antioxidantes possam diminuir o risco de DPOC, no entanto são vários os fatores que podem alterar este efeito, não existindo estudos suficientes sobre relação entre a alimentação e a DPOC (Eisner *et al.*, 2010).

Fisiopatologia

As alterações típicas desta doença podem estar localizadas na árvore brônquica (inflamação crónica da parede brônquica), no parênquima pulmonar (enfisema), ou em ambos (Hogg, 2004; Ley-Zaporozhan & van Beek, 2010). A inflamação brônquica crónica está também associada a espessamento da parede brônquica com deposição de tecido

conjuntivo. A destruição pulmonar enfisematosa reduz o fluxo expiratório máximo quer através da limitação da capacidade elástica disponível do pulmão quer através da perda de tração radial nos bronquíolos (Hogg, 2004). A inflamação no trato respiratório destes doentes parece ser devida a uma amplificação da normal resposta inflamatória a irritantes crónicos como o tabaco e gases nocivos ou poluentes.

A presença de neutrofilia e aumento do número de linfócitos CD8⁺ tem sido considerada como a imagem de marca da inflamação característica da DPOC. Foi recentemente demonstrado que a inflamação pulmonar não ocorre apenas no parênquima e trato respiratório inferior, mas também nas vias aéreas superiores, através da evidência de mediadores inflamatórios encontrados na secreção nasal dos doentes com DPOC (Gorska *et al.*, 2010).

Os doentes com DPOC apresentam elevação de marcadores de inflamação, incluindo citocinas e proteínas de fase aguda, bem como alterações da normal contagem celular ou mesmo alterações celulares da linha leucocitária em análises sanguíneas (Barnes & Celli, 2009). As citocinas, proteínas de fase aguda e outros marcadores de inflamação mais relevantes na inflamação característica destes doentes encontram-se organizadas na Tabela 1.

Marcadores de inflamação em doentes com DPOC		Estimulados pelo tabaco
Quimiocinas	IL-8	IL-8
Citocinas	IL-6	IL-6
	TNF- α	TNF- α
	INF- γ	INF- γ
	IL-1 β	
	PGE ₂	
Proteínas de fase aguda	PCR	
	Fibrinogénio	
	Proteína amilóide sérica A	
	Surfactante D	

Tabela 1 – Marcadores locais e sistémicos de inflamação presentes em doentes com DPOC; marcadores de inflamação potencialmente estimulados pelo tabaco. Adaptado de Barnes & Celli 2009, Gorska, Maskey-Warzechowska *et al.* 2010.

Relativamente ao componente celular inflamatório, os neutrófilos constituem as células efetivas primárias na inflamação da DPOC, sendo encontrados em grande número na lavagem bronco-alveolar (LBA) e expectoração dos doentes e estando relacionados com a gravidade da doença. Acredita-se também que esta neutrofilia se encontra relacionada com o aumento da destruição tecidual pulmonar (Cornwell *et al.*, 2010; Gorska *et al.*, 2010). Os macrófagos alveolares são igualmente muito importantes na iniciação da inflamação na DPOC. O seu número encontra-se aumentado nas vias aéreas, no parênquima, na LBA e ainda na expectoração dos doentes com DPOC. O tabaco ativa os macrófagos, incentivando a libertação de mediadores inflamatórios (Gorska *et al.*, 2010). Os linfócitos T, nomeadamente os CD8⁺, encontram-se em maior número quer no parênquima, quer nas vias aéreas dos doentes com DPOC. O seu número encontra-se relacionado com a gravidade da obstrução do fluxo aéreo (Cornwell *et al.*, 2010; Gorska *et al.*, 2010). As células epiteliais são ativadas pelo tabaco, libertando mediadores inflamatórios e proteases, promovendo a inflamação, a ativação e quimiotaxia de outras células e o desenvolvimento de enfisema (Gorska *et al.*, 2010). As células dendríticas, apresentadoras de antígenos, libertam mediadores inflamatórios, recrutando neutrófilos e linfócitos CD8⁺. O tabaco pode também promover esta libertação (Cornwell *et al.*, 2010; Gorska *et al.*, 2010), tal como se pode observar na imagem 1.

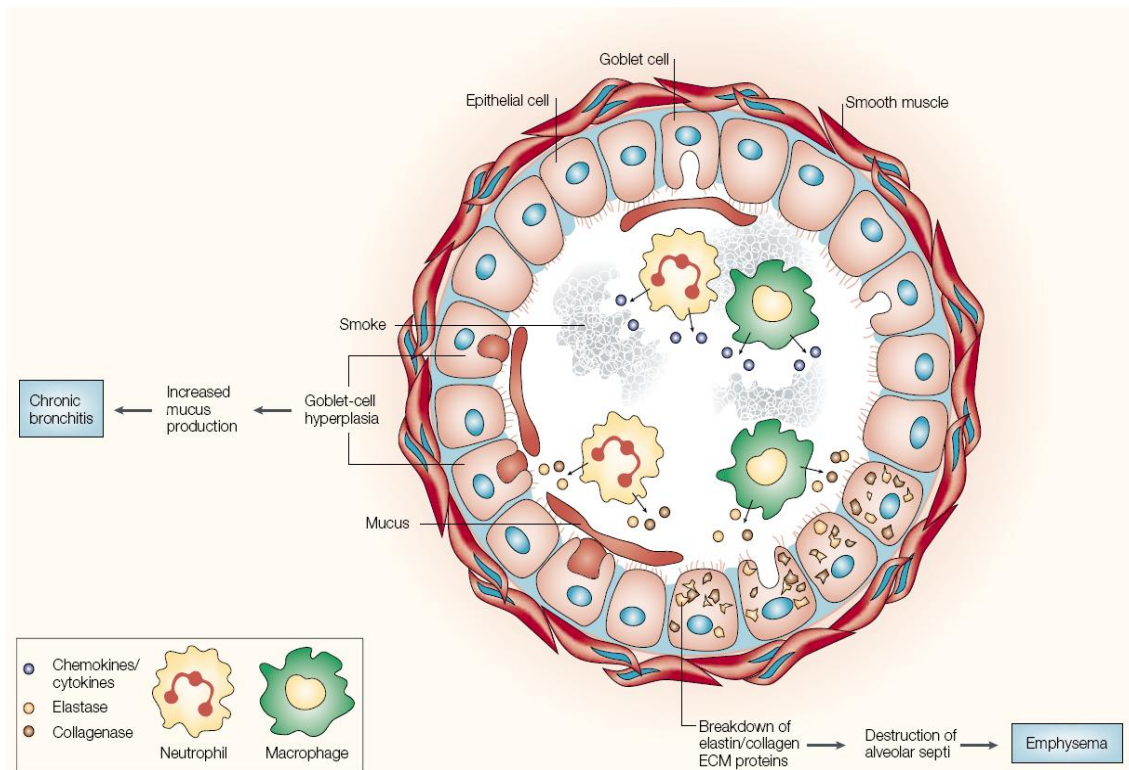


Figura 1 – Fisiopatologia da DPOC e principais células envolvidas. Retirado de (Sopori, 2002).

O tabaco desempenha assim um papel muito importante no desenvolvimento desta patologia, pois está associado a inflamação e remodelação das vias aéreas, principalmente as de calibre inferior a 2 mm. Este processo inicia-se ainda antes do desenvolvimento dos sintomas. Infelizmente a cessação tabágica não é suficiente para impedir a progressão da inflamação nestes doentes (Cornwell *et al.*, 2010).

O mecanismo que leva a esta resposta não está ainda completamente esclarecido, mas sabe-se que esta inflamação é exacerbada pelo stress oxidativo, encontrando-se as moléculas marcadoras de stress oxidativo presentes no ar expirado, expectoração e na circulação destes doentes (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). Há evidência que a capacidade anti-oxidativa dos doentes com DPOC está reduzida (Cornwell *et al.*, 2010).

Existem ainda novas teorias sobre desenvolvimento da inflamação da DPOC, estudos que desafiam o conceito da não completa reversibilidade da doença, mas falta ainda evidência significativa (Cornwell *et al.*, 2010).

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da DPOC são a dispneia, a intolerância ao exercício, tosse crónica e pieira, podendo ainda evoluir para falência respiratória ou *cor pulmonale* (Qaseem *et al.*, 2011).

O doente pode ter durante vários anos sintomatologia ligeira, marcada somente por tosse crónica com produção aumentada de expectoração, sem ter ainda obstrução do fluxo aéreo. Por norma estes sintomas mais ligeiros são ignorados pelo doente, que visita o médico apenas quando os sintomas evoluem e afetam as suas atividades diárias, geralmente num estado moderado da doença (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

As exacerbações manifestam-se por agravamento da dispneia, tosse ou expectoração (volume ou purulência), podendo evoluir para insuficiência respiratória e morte. Estas representam uma amplificação da resposta inflamatória pulmonar e podem ser provocadas por infeções (vírica ou bacteriana) ou por poluentes ambientais. Há, no entanto, pouca informação sobre o mecanismo inflamatório de desenvolvimento das exacerbações (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Diagnóstico e avaliação da gravidade

De acordo com a iniciativa GOLD a suspeita de DPOC deve ser colocada quando um indivíduo apresente sintomatologia ou fatores de risco compatíveis, nomeadamente o tabagismo [principal fator de risco – 90% dos doentes com DPOC são fumadores ou ex-fumadores (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011)]. A confirmação do diagnóstico obriga à realização de uma espirometria, com obtenção dos valores de Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo (VEMS) e Capacidade Vital Forçada (CVF), seguindo-se o seu quociente: VEMS/CVF. Quando o doente apresenta um valor do quociente VEMS/CVF

inferior a 0.7 (após broncodilatação adequada) e ausência de outra explicação para os sintomas que apresenta, o diagnóstico de DPOC pode ser confirmado (Qaseem *et al.*, 2011).

A gravidade da doença é dividida em quatro estadios estabelecidos com base na sintomatologia e nos valores obtidos na espirometria Tabela 2 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). Os valores de obstrução do fluxo aéreo obtidos na espirometria têm sido, até agora, utilizados no estadiamento da doença. No entanto começa a ser geralmente aceite que estes valores são apenas um aspeto na avaliação do prognóstico do doente com DPOC. Está estabelecido que as comorbilidades aumentam o risco de hospitalização e mortalidade dos doentes com DPOC, principalmente à medida que a obstrução se torna mais grave (Barnes & Celli, 2009; Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011; Rabinovich & MacNee, 2011).

Estadio	Espirometria	Sintomas típicos
I- ligeiro	VEMS/CVF <70% VEMS \geq 80% do previsto	Tosse crónica e produção aumentada de muco
II- moderado	VEMS/CVF <70% 50% \leq VEMS <80% do previsto	Dispneia com esforço e tosse e produção aumentada de muco
III- grave	VEMS/CVF <70% 30% \leq VEMS <50% do previsto	Dispneia mais grave, diminuição da capacidade de exercício, fadiga e exacerbações de repetição
IV- muito grave	VEMS/CVF <70% VEMS <30% do previsto; VEMS <50% do previsto e insuficiência respiratória crónica	Qualidade de vida muito limitada, as exacerbações podem ter elevada mortalidade

Tabela 2 - Estadios da DPOC. Adaptado de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2010).

Assim, foram desenvolvidos novos *scores* para estimar o prognóstico da doença, vista como uma patologia sistémica. O índice BODE (índice de massa corporal, obstrução do fluxo aéreo, dispneia e capacidade de exercício físico) relaciona outras variáveis além do VEMS, o que melhora a avaliação do prognóstico e o cálculo do risco de morte de qualquer uma das causas da DPOC (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011). Este índice resulta da soma de valores de quatro variáveis, que varia desde 0 (risco mínimo) até 10

(risco máximo), explicitados na Tabela 3. Para cada aumento de quartil no resultado do índice BODE o risco de mortalidade eleva-se. Os pacientes com índice BODE no quartil 4 (entre 7 e 10) apresentam uma taxa de mortalidade de 80% a 52 meses. Num estudo realizado por Cote CG *et al* (2007) observou-se que o índice BODE é mais sensível que o VEMS para refletir a progressão da doença em 2 anos (Cote & Celli, 2009). O índice BODE considera que o risco de morte de um doente com DPOC não se limita à obstrução do fluxo aéreo, mas também às consequências sistémicas da doença (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

Variáveis	0	1	2	3
VEMS (% do previsto)	≥ 65	50-65	35-49	≤ 35
Dispneia (escala MRC)	0-1	2	3	4
Prova 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
IMC (Kg/m²)	> 21	≤ 21		

Tabela 3 - Cálculo do índice BODE. Adaptado de Cote & Celli (2009) **Nota:** Escala de dispneia do MRC: 0- dispneia apenas em exercício vigoroso; 1- dispneia em passo rápido ou a subir em plano inclinado; 2- vê-se obrigado a andar mais devagar ou mesmo parar para recuperar o fôlego; 3- tem que parar após 100m a passo normal ou após poucos minutos; 4- dispneia em qualquer actividade, mesmo a vestir-se.

Estado Inflamatório – local e sistémico

A DPOC era classicamente considerada como uma doença que afeta exclusivamente os pulmões, tendo surgido mais recentemente evidências significativas e aceitação generalizada de esta se tratar de uma doença com um componente sistémico relevante (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

A presença de inflamação exacerbada é a principal causa de obstrução nestes doentes. O tabaco, o mais importante fator de risco, leva a um estado de inflamação pulmonar. Os doentes com DPOC apresentam inflamação em toda a árvore traqueobrônquica, parênquima e vasculatura pulmonares (Barnes & Celli, 2009; Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011; Rabinovich & MacNee, 2011). O consumo de tabaco pode também contribuir significativamente para o estado de inflamação sistémica que se encontra em várias patologias, justificando em parte a existência de outras patologias

crónicas em doentes com DPOC, com ou sem fatores de risco para essas doenças (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

A inflamação sistémica, referida como elevação dos marcadores de inflamação já apresentada na tabela 1, tem sido demonstrada em doentes com DPOC, nomeadamente em casos de doença grave ou exacerbações (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011; Rabinovich & MacNee, 2011). Parece haver também relação entre o rápido declínio da função pulmonar e os níveis de inflamação sistémica (Barnes & Celli, 2009).

Uma das explicações sobre a forma como as várias comorbilidades se associam à DPOC são as evidências de que as proteínas inflamatórias se deslocam dos pulmões para os sistemas linfático e sanguíneo, afetando vários sistemas e órgãos (Rabinovich & MacNee, 2011).

Comorbilidades e manifestações extra-pulmonares da DPOC

A DPOC pode estar associada à presença de uma ou mais patologias, que podem ser seu resultado direto (local ou sistémico) – definidas como manifestações extra-pulmonares – ou estarem-lhe associadas, sem dela serem, necessariamente consequência – as verdadeiras comorbilidades (Rabinovich & MacNee, 2011). Devido à dificuldade na distinção dos termos a maioria dos autores considera as manifestações sistémicas da DPOC e as comorbilidades como termos intercambiáveis.

Muitas das manifestações sistémicas e comorbilidades da DPOC têm fatores de risco comuns, caracterizando-se frequentemente por limitação da atividade física. Apresentam também em comum um estado de inflamação sistémica como possível mecanismo promotor, existindo relativamente a este assunto dois pontos de vista sobre as comorbilidades e efeitos sistémicos da DPOC: por um lado a existência de uma relação causa-efeito em que o estado inflamatório nos pulmões, o órgão base da patologia, gera,

por extravasamento, um estado de inflamação sistémica, levando às comorbilidades; por outro, as manifestações pulmonares da DPOC são compreendidas como uma expressão de um estado de inflamação sistémica que também é o causador das manifestações noutros órgãos (Barnes & Celli, 2009; Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

Comorbilidades da DPOC

É já unanimemente aceite que a perda de peso, as alterações nutricionais e a perda de massa muscular constituem efeitos extra-pulmonares da DPOC e os doentes apresentam risco aumentado de desenvolvimento de outras patologias, como osteoporose, patologia cardiovascular, depressão, diabetes e anemia (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). Nesta doença complexa a presença de comorbilidades *per se* representa um importante determinante da qualidade de vida e estado clínico dos doentes (Crisafulli *et al.*, 2010).

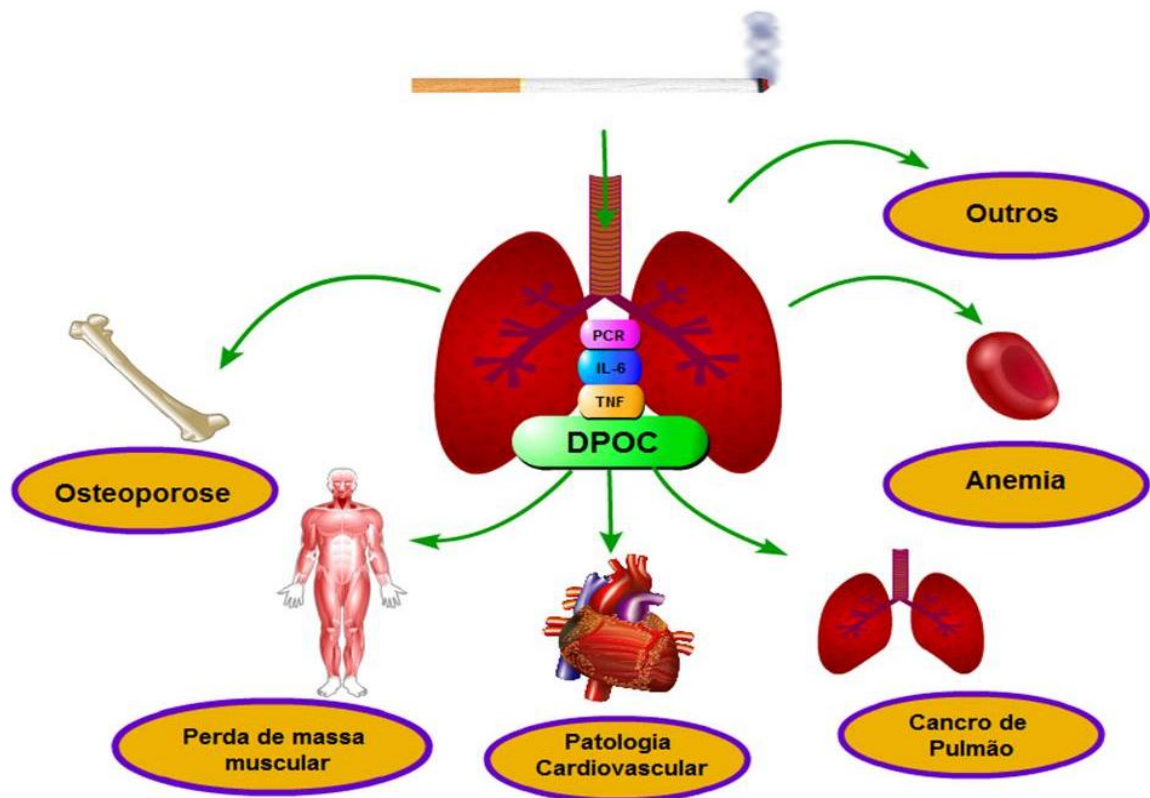


Figura 2 - Comorbilidades da doença pulmonar obstrutiva crónica.

A **limitação da capacidade funcional**, pode ser avaliada através da prova da marcha dos 6 minutos, sendo muito relevante nos doentes com DPOC e tendo como causa não só a limitação pulmonar como também uma componente sistémica (Barnes & Celli, 2009).

A **disfunção e perda de massa muscular**, um dos principais efeitos sistémicos da DPOC, geralmente evidenciado pela perda de massa magra, apresenta-se em cerca de 30% dos doentes (Cooper, 2011). O envelhecimento é também caracterizado por perda de massa magra, denominada de sarcopenia. No entanto nestes doentes esta ocorre a maior velocidade. Está em íntima relação com a limitação da capacidade funcional através de um ciclo vicioso onde a perda de massa magra aumenta a limitação da capacidade funcional e vice-versa (Barnes & Celli, 2009; Rabinovich & MacNee, 2011). Muitos estudos sugerem que a inflamação sistémica é um importante fator envolvido na perda de massa muscular (Barnes & Celli, 2009).

Patologia cardiovascular: devido à proximidade anatómica e funcional entre os pulmões e coração, qualquer patologia que afete um dos órgãos provavelmente afetará o outro. É possível dividir a patologia cardiovascular no doente com DPOC em dois grupos: aquela que partilha fatores de risco com a DPOC e a que resulta da DPOC como doença de base, tal como a hipertensão pulmonar secundária (Barnes & Celli, 2009). A doença arterial coronária e a rigidez arterial provocadas pela doença cardiovascular são as patologias mais documentadas. Há evidências de relação entre a rigidez arterial e a presença de enfisema em doentes com DPOC, independentemente de outros fatores de risco (Rabinovich & MacNee, 2011).

O doente com DPOC sofre frequentemente de **anemia**, encontrada em 15% a 30% dos doentes, principalmente naqueles com DPOC em estadios mais avançados, ao contrário do que seria de esperar perante uma situação que pode causar hipoxémia. Trata-

se de uma anemia normocítica normocrómica, característica de doenças crónicas. Limitando o transporte de oxigénio, a anemia tem sido associada a um aumento da mortalidade (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011; Rabinovich & MacNee, 2011).

As **infecções respiratórias** (Rabinovich & MacNee, 2011), tanto agudas como crónicas, menos comuns nas pessoas saudáveis, são mais frequentes em doentes com DPOC associando-se a exacerbações da doença (Rabinovich & MacNee, 2011).

Depressão, encontrada em até 42% dos doentes, surge possivelmente causada por um ciclo vicioso entre a limitação funcional, inatividade e depressão. Existem, no entanto, estudos demonstrando a inflamação sistémica como causa de depressão (Barnes & Celli, 2009; Rabinovich & MacNee, 2011). Estudos recentes mostram uma incidência de depressão 1,7 vezes maior nos doentes com DPOC em comparação com indivíduos saudáveis (Blanchette *et al.*, 2011), estando relacionada com maior número de readmissões hospitalares por exacerbação (Rodrigues, 2010). Em 2009 (Arne *et al.*, 2009) mostraram através de um estudo populacional uma maior prevalência de depressão ou ansiedade nos doentes com DPOC (53%) comparando com doentes com outras doenças inflamatórias e incapacitantes, como a artrite reumatóide (48%) ou a diabetes mellitus (35%).

O **cancro do pulmão** é 3 a 4 vezes mais frequente em doentes com DPOC em comparação com o resto da população, incluindo fumadores com função pulmonar normal. Trata-se de uma importante causa de morte em doentes com DPOC. Acredita-se que os doentes do sexo feminino com DPOC tenham maior predisposição a este tipo de tumor, talvez pela estimulação hormonal do metabolismo provocado pelos constituintes do tabaco (Barnes & Celli, 2009).

A **diabetes mellitus 2** apresenta uma maior prevalência em doentes com DPOC que na população geral. O tabagismo está também provavelmente implicado, estando a sua cessação relacionada com diminuição do risco de desenvolvimento de diabetes. O

síndrome metabólico é também mais comum em doentes com DPOC (Barnes & Celli, 2009; Rabinovich & MacNee, 2011).

Apneia obstrutiva do sono, que afeta uma menor percentagem de doentes com DPOC, mas vários estudos mostram que, aquando desta patologia, os doentes revelam inflamação das vias aéreas e marcadores de inflamação sistémica, em semelhança aos doentes com DPOC (Barnes & Celli, 2009). A presença de Apneia Obstrutiva do Sono nos doentes com DPOC foi considerada por Fleney em 1985 como um “síndrome de sobreposição”, tendo sido desde então utilizado como a associação entre estas duas patologias, apresentando uma prevalência de 1% em pacientes com mais de 40 anos em dois estudos populacionais realizados em 2003 e 2005 (Bednarek, 2011).

Refluxo gastro-esofágico, sem grande evidência comprovada, o refluxo é mais comum em doentes com DPOC em estadio avançado. Estudos mostram que o RGE parece ser precipitante de exacerbações da DPOC (Rabinovich & MacNee, 2011).

A insuficiência renal crónica, aparente ou oculta, é bastante prevalente nos doentes com DPOC e pode estar relacionada com outras comorbilidades. Está associada com um aumento independente do risco de mortalidade nestes doentes (Blanchette *et al.*, 2011; Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

A Osteoporose é uma patologia bastante prevalente nos doentes com DPOC, mesmo no estadio I da classificação GOLD. Mais de 50% dos participantes no estudo TORCH (*TOWARDS a Revolution in COPD Health*) apresentavam osteoporose ou osteopenia aquando de medição de densitometria óssea (DXA). A osteoporose tem maior prevalência em doentes do sexo feminino. Devido à sua prevalência e risco sobre a morbidade e mortalidade dos doentes, a osteoporose nos doentes com DPOC constitui o tema deste trabalho. Este assunto será assim desenvolvido posteriormente.

Deficiência em $\alpha 1$ antitripsina

A deficiência em $\alpha 1$ antitripsina tem sido alvo de bastantes estudos, não só pela propensão de desenvolvimento de enfisema e DPOC, mas também pelo seu reconhecimento como a causa genética mais comum de patologia hepática em crianças e ainda como uma causa frequente de patologia hepática em adultos (Perlmutter, 2011). Tem-se mostrado como uma alteração genética com grande influência de fatores externos. Os seus portadores apresentam patologia mais precoce quando contactam com fatores de risco para a DPOC (Perlmutter, 2011). A deficiência em $\alpha 1$ antitripsina encontra-se também relacionada com depósito de colagénio nos vasos, devido à função da elastina, resultando em rigidez arterial e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular (Wood & Stockley, 2007).

A patologia hepática associada a esta deficiência é lentamente progressiva e caracterizada por fibrose, acompanhada de uma ligeira inflamação, predispondo ao desenvolvimento de displasia, adenomas e carcinomas. Contudo não é ainda completamente conhecido o mecanismo de lesão celular na patologia hepática associada a esta deficiência (Perlmutter, 2011).

Os doentes com DPOC associada a deficiência em $\alpha 1$ antitripsina revelam uma perda mais acentuada de massa magra, ainda que corrigida aos valores de VEMS e da prova de 6 minutos de marcha. A presença de enfisema grave é também comum nestes doentes, sendo localizado aos andares inferiores dos campos pulmonares, comparando com os restantes doentes com DPOC (Wood & Stockley, 2007).

Através de densitometria é possível notar também que existe uma maior prevalência de osteoporose nestes doentes, em comparação com pessoas saudáveis (Duckers *et al.*, 2010).

Outras patologias como icterícia neonatal, vasculite e paniculite podem também associar-se à deficiência em $\alpha 1$ antitripsina.

Monitorização e tratamento da DPOC

Segundo a GOLD a monitorização e tratamento de um doente com DPOC passa por quatro objetivos principais:

- **Avaliação e monitorização da doença** principalmente através de realização de espirometria (o exame *gold standard*) aos indivíduos em risco, para assim permitir diagnosticar a doença e avaliar a sua gravidade. Estudos indicam também a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) como um exame bastante útil em doentes idosos que não consigam realizar espirometria, avaliando também a extensão de possível enfisema, característico nestes doentes (Blanchette *et al.*, 2011).

- **Redução dos fatores de risco**, protelando a progressão da doença, motivando e apoiando os pacientes na evicção da exposição aos principais fatores associados, nomeadamente o tabaco e poluentes e irritantes ambientais e ocupacionais (Blanchette *et al.*, 2011). De notar que a cessação tabágica é a medida mais eficaz e com melhor razão custo-benefício na alteração da história natural da doença.

- **Controlo da DPOC estável** através do controlo dos sintomas, podendo melhorar a qualidade de vida, reduzir o número de exacerbações, hospitalizações e mortalidade da doença. O incentivo à adesão à terapêutica é também importante. Este controlo passa por medidas farmacológicas e não farmacológicas.

- **Tratamento das exacerbações**, na sua maioria devido a infeções, através de métodos farmacológicos ou de outras formas, tais como a ventilação mecânica não-invasiva.

Tratamento farmacológico da DPOC

Os fármacos broncodilatadores constituem a terapêutica de primeira linha e ponto-chave no tratamento sintomático em doentes com DPOC. A via inalatória é claramente preferencial. O recurso a anti-inflamatórios como corticoesteróides regulares é mais frequente quando a patologia se encontra em estadios mais graves (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Encontram-se disponíveis vários grupos de fármacos, desde β_2 -agonistas de curta ou longa duração de ação, anticolinérgicos, xantinas, corticosteroides e inibidores da fosfodiesterase IV, assim como combinações entre estes. A escolha depende da resposta individual do doente relativamente à melhoria dos sintomas e existência ou não de efeitos colaterais. A medicação broncodilatadora de curta duração de ação aumenta a capacidade de exercício físico, melhorando a qualidade de vida, enquanto a de longa duração reduz ainda o número de exacerbações e melhora a eficácia da reabilitação pulmonar. A combinação de broncodilatadores de diferentes grupos pode aumentar a eficácia do tratamento, bem como diminuir a quantidade de efeitos colaterais, comparada com o aumento da dose de um só tipo (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Os corticoesteróides inalados estão indicados em doentes com estadios mais avançados (III ou IV do GOLD) com exacerbações de repetição, pois mostraram já diminuir a frequência de ocorrência das mesmas, apesar de não diminuírem o declínio da função pulmonar a longo prazo (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). A sua associação com β_2 -agonista de longa duração mostrou já maior eficácia de ação que qualquer um dos fármacos isolados (Langhammer *et al.*, 2009).

Mais recentemente a utilização de inibidores da fosfodiesterase-4, como o roflumilaste, tem-se mostrado eficaz na redução do número de exacerbações em doentes

com DPOC em estadios III ou IV, com bronquite crónica e sob corticoterapia inalatória (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

A vacinação para o vírus influenza está indicada em todos os doentes com DOPC, havendo evidência que reduz a gravidade da doença, bem como a sua mortalidade em cerca de 50%. A vacina anti-pneumocócica é recomendada em pacientes acima de 65 anos ou doentes mais novos se tiverem um VEMS inferior a 40% do previsto (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Na presença de exacerbações, a administração de broncodilatadores e corticoterapia oral têm revelado eficácia significativa, devendo a última ser evitada em administração crónica devido à falta de evidência de benefícios e também devido aos riscos que acarreta (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). Quando a exacerbação se acompanha de sinais de infeção verificada através da classificação de Anthonisen tipo 1 ou tipo 2 (consoante a presença de dispneia, aumento do volume de expectoração e presença de purulência na expectoração na exacerbação tipo 1, ou presença de 2 sinais dos anteriores na exacerbação tipo 2) (Burley *et al.*, 2007) o doente pode beneficiar da administração de antibiótico (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Tratamento farmacológico de comorbilidades com impacto na DPOC

Estudos recentes têm demonstrado que o tratamento de algumas comorbilidades da DPOC leva a benefícios inesperados na progressão desta doença (Barnes, 2008; Barnes & Celli, 2009).

As **estatinas**, utilizadas para redução do colesterol, apresentam outras ações farmacológicas com benefícios na DPOC incluindo efeito anti-oxidante, anti-inflamatório e imuno-modulador (Barnes, 2008; Barnes & Celli, 2009). Estes fármacos associaram-se a

uma diminuição da mortalidade aquando da hospitalização por exacerbação da DPOC (Blanchette *et al.*, 2011), bem como a diminuição do número de hospitalizações nestes doentes (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011). Não está ainda definida a dose-resposta necessária para os efeitos indicados pois pode ser diferentes da dose utilizada no tratamento da dislipidemia. Altas doses de estatinas apresentaram efeitos adversos, principalmente na musculatura esquelética. A administração inalatória pode constituir a solução para este problema (Barnes, 2008).

Os **inibidores do enzima de conversão da angiotensina (IECA)**, utilizados no tratamento da hipertensão, apresentam-se também associados a uma diminuição da mortalidade em doentes com DPOC, bem como diminuição do número de hospitalizações por exacerbação (Barnes, 2008; Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011), apresentado efeitos anti-inflamatórios e diminuindo a hipertensão pulmonar (Barnes & Celli, 2009).

O **ibersartan**, um **antagonista dos receptores da angiotensina (ARA)**, mostrou efeito diminuindo a hiperinsuflação pulmonar nos doentes com DPOC, por um mecanismo desconhecido (Barnes, 2008).

O **lanzoprazole**, **inibidor da bomba de prótons (IBP)**, além de diminuir os sintomas de RGE mostrou resultados promissores na diminuição das exacerbações da DPOC (Blanchette *et al.*, 2011).

Os **β -bloqueantes**, utilizados no tratamento de patologia cardiovascular, apresentam um papel fundamental na prevenção de doença arterial coronária a que estes doentes estão sujeitos. Existe uma dúvida generalizada sobre o risco de indução de broncoespasmo, no entanto um estudo da *Cochrane database* revelou ausência de efeitos no valor do VEMS ou sintomas respiratórios em doentes com administração de β -bloqueantes cardio-seletivos, independentemente do grau de gravidade da DPOC. Estes

fármacos mostraram ainda ausência de interferência com a administração de β_2 -agonistas (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

Tratamento não farmacológico da DPOC

Relativamente às medidas não farmacológicas, a **reabilitação pulmonar** é a única terapêutica não farmacológica e geral que revelou marcada eficácia nas funções individuais do doente com DPOC, independentemente da gravidade da doença (Crisafulli *et al.*, 2010). Trata-se de uma terapêutica dinâmica que tem evoluído sobremaneira nas últimas décadas, tendo o treino de exercício físico como pedra basilar (Troosters *et al.*, 2010). Decorre de um programa multidisciplinar que leva a uma melhoria significativa dos sintomas e da qualidade de vida nos doentes com DPOC grave ou muito grave. Consegue também melhores resultados na prova de marcha dos 6 minutos (Qaseem *et al.*, 2011). Mais recentemente, estudos mostraram que a reabilitação pulmonar em doentes com DPOC moderada (grau II) leva também a uma melhoria dos sintomas e redução das exacerbações e hospitalizações. O objetivo do exercício físico é diminuir e impedir a progressão das consequências sistémicas da DPOC, particularmente a disfunção muscular (Troosters *et al.*, 2010). A reabilitação pulmonar é constituída essencialmente por treino de resistência e modificações comportamentais, com avaliações de resultados (Qaseem *et al.*, 2011).

A administração de oxigenoterapia de longo prazo (15 ou mais horas diariamente) em doentes com hipoxémia grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) ou com sinais de insuficiência cardíaca direita e hipoxémia ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) levou a uma diminuição da mortalidade (Qaseem *et al.*, 2011).

A ventilação mecânica não invasiva revelou também melhorias em vários aspectos, diminuindo a mortalidade e o tempo de hospitalização devido às exacerbações. Esta encontra-se indicada em pacientes com exacerbações apresentando dispneia moderada a

grave, acidose e/ou hipercápnia e frequência respiratória superior a 25 ciclos por minutos (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011).

A prevenção das exacerbações pela medicação, redução dos fatores de risco e educação do doente mostrou ser uma pedra basilar no tratamento da doença, melhorando quer a qualidade de vida quer o prognóstico (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010).

Em doentes selecionados, podem estar também indicadas terapêutica cirúrgicas como a ressecção de bolhas, a cirurgia de redução de volume ou o transplante pulmonar (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2010). Mais recentemente, como uma alternativa à cirurgia de redução de volume pulmonar, novas técnicas têm sido apresentadas e a redução de volume pulmonar via broncoscópica é uma delas. Esta técnica possui menos morbidade e mortalidade que a cirurgia e tem sido indicada em indivíduos com doença mais avançada e também naqueles com contra-indicações à cirurgia (Venuta *et al.*, 2006).

Expectativas futuras no tratamento da DPOC

Face ao insucesso da corticoterapia na diminuição da inflamação nos doentes com DPOC a pesquisa de novos fármacos tem aumentado. Estes estão a ser desenvolvidos também com o objetivo da diminuição da inflamação sistémica e, com isso, a tentativa de reduzir as manifestações extrapulmonares da doença (Barnes, 2008; Barnes & Celli, 2009). Contudo a maioria das novas moléculas têm apresentado uma grande limitação – a presença de efeitos colaterais significativos, restringindo as doses utilizadas a doses com poucos ou nenhuns efeitos terapêuticos pretendidos. Esta situação levou a mais recentes pesquisas procurando novos fármacos de administração inalatória, que possam ficar retidos nos pulmões ou serem inativos a nível sistémico (Barnes, 2008; Barnes & Celli, 2009). São

várias as estratégias em estudo, a maioria apresentando a mesma limitação de doses, efeitos colaterais significativos ou ausência de efeitos terapêuticos pretendidos. Dentro destas incluem-se o uso de inibidores de interleucinas (como a IL-6) e os anti-oxidantes (Barnes, 2008).

Osteoporose

Definição

A osteoporose é definida como uma doença esquelética caracterizada por enfraquecimento da massa óssea, deterioração da microarquitECTURA e força ósseas e um maior risco de ocorrência de fraturas (Rachner *et al.*, 2011). Em termos práticos esta patologia pode ser definida por uma densidade óssea inferior aos limites estabelecidos pela OMS, através de fraturas vertebrais com compressão ou fraturas de baixo impacto (Madsen *et al.*, 2010).

Epidemiologia

A osteoporose é mais comum em mulheres, apresentando uma forte relação com o envelhecimento. Em mulheres, a prevalência geral de osteoporose varia entre 5% em doentes com menos de 50 anos e 50% com mais de 85 anos. No sexo masculino esta é uma doença menos prevalente variando entre os 2,4% e os 20% para os mesmos grupos etários (Woolf & Pflieger, 2003).

Fisiopatologia

O osso é constituído por células de suporte, células reabsortivas, osteóide e matéria mineral inorgânica. O processo de remodelação óssea é resultado de um equilíbrio entre a formação e reabsorção de osso, o que permite o desenvolvimento do esqueleto até à idade adulta e a recuperação do osso em caso de fratura (Gielen *et al.*, 2011).

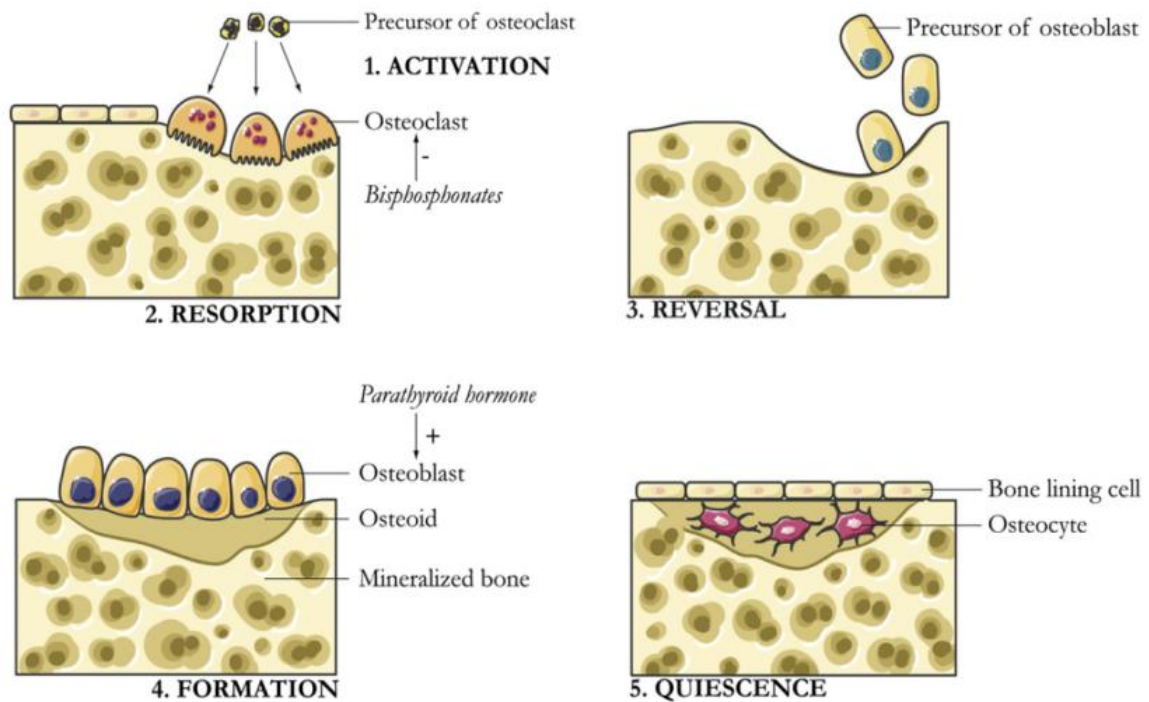


Figura 3 – As células constituintes do osso e suas funções no processo de remodelação óssea. Retirado de Gielen *et al.* 2011

Tal como se pode observar na figura 3 a formação de osso é assegurada pelos osteoblastos. A eficácia e velocidade da sua ativação estão na base da taxa de formação de osso. Esse processo é favorecido pela presença de vitamina D e também por pulsos intermitentes de hormona paratiroideia (PTH). Os osteoblastos criam uma matriz de colagénio onde ocorre depois a mineralização. Algumas situações como o envelhecimento ou a toma de corticoesteróides podem limitar a formação de osso (Rachner *et al.*, 2011).

Os osteócitos são as células ósseas que existem em maior quantidade, dispersas por toda a matriz óssea. Apresentam funções de sinalização para deposição de matriz e estão envolvidos em reações de ativação dos osteoblastos (Rachner *et al.*, 2011).

A reabsorção óssea tem como principal protagonista o osteoclasto, célula da linha hematopoiética semelhante a um macrófago. A sua diferenciação final depende essencialmente da ligação ao RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). O RANKL é expresso, entre outras células, na membrana dos osteoblastos e quando ligado ao RANK (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B*), inicia uma série de

reações que culminam na diferenciação, proliferação e sobrevivência de osteoclastos ativos, tal como se pode observar na figura 3. A osteoprotegerina é uma proteína que pode ser libertada pelos osteoblastos que tem como função antagonizar o RANKL. Existem ainda outros intervenientes na função dos osteoclastos como a quinase-src e a catepsina K. Qualquer desequilíbrio na ligação RANK-RANKL ou outro dos intervenientes referidos pode levar a patologia óssea, quer de acumulação, quer de reabsorção (Rachner *et al.*, 2011).

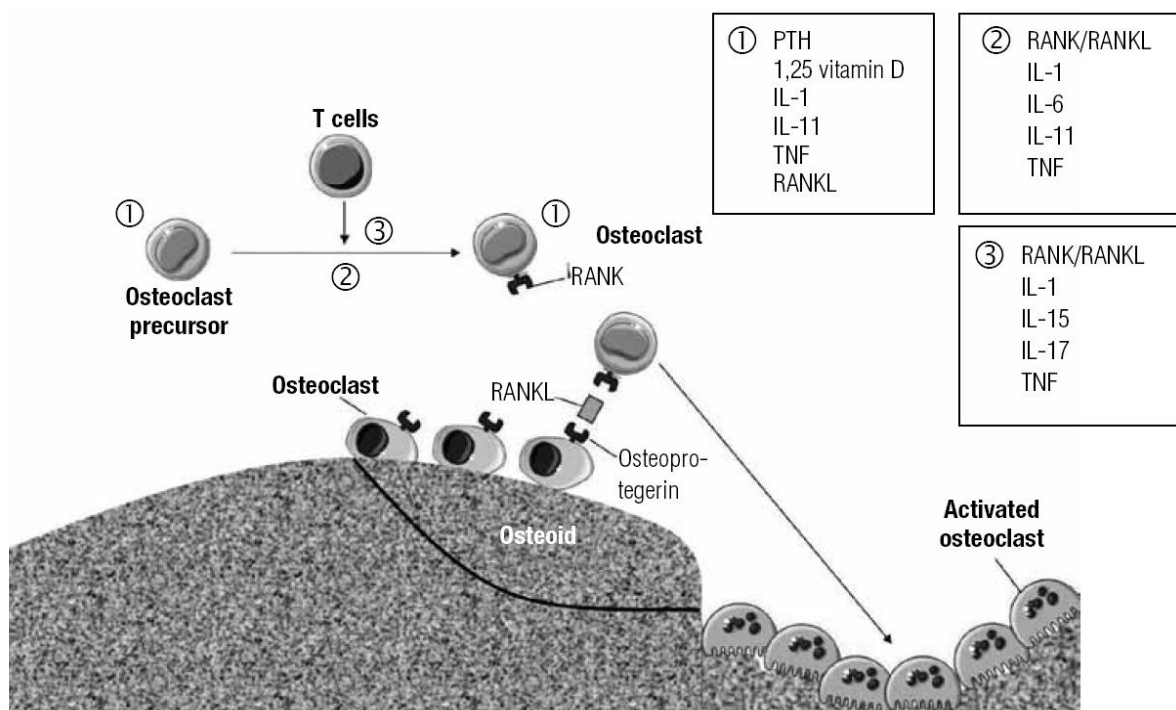


Figura 4 - Os osteoclastos e a reabsorção óssea. Retirado de Lactiva & Farias (2010).

O desenvolvimento ósseo dá-se durante toda a idade jovem, acelerando um pouco durante a puberdade e atingindo o pico aos 25-30 anos de idade (Lehouck *et al.*, 2011). A partir da meia-idade a massa óssea começa a diminuir, principalmente nas mulheres, o que se torna mais evidente após a menopausa. A perda óssea afeta primariamente o osso trabecular e, mais tarde, o osso cortical, justificando assim a maior frequência de fraturas vertebrais em comparação com outro tipo de fraturas. Devido à maior solidez estrutural óssea nos homens, bem como a menor progressão da perda óssea com a idade, estes apresentam menor risco de fratura osteoporótica em comparação com o sexo feminino

(Gielen *et al.*, 2011). Evidências comprovam a importância dos estrogénios no desenvolvimento e prevenção da diminuição da massa óssea nas mulheres. Nos homens foi já mostrado que os estrogénios têm também relevância na massa óssea. No entanto residem ainda algumas dúvidas sobre a função dos androgénios que, por um lado são importantes para a homeostasia esquelética e por outro são importantes na massa e força muscular, diminuindo a probabilidade de quedas (Gielen *et al.*, 2011).

Existem ainda vários fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento de osteoporose, como a idade avançada, baixo índice de massa corporal (IMC), história prévia de fratura de baixo impacto, história familiar de osteoporose, toma de corticoesteróides, menopausa precoce ou consumo de tabaco ou álcool.

A idade é um fator determinante no risco de incidência de fratura em ambos os sexos. Quando se diagnostica osteoporose em doentes do sexo masculino com mais de 70 anos de idade e não se encontra uma causa de base para o desenvolvimento dessa patologia ela é referida como osteoporose relacionada com a idade, ou osteoporose idiopática se idade inferior a 70 anos (Gielen *et al.*, 2011). A apresentação de um mesmo valor de densidade óssea obtido na DXA possui diferente significado dependendo da idade. O risco de fratura é superior em idosos comparando com indivíduos jovens, constituindo a idade avançada um fator de risco de fraturas independente do valor de densidade óssea (Kanis *et al.*, 2008).

A osteoporose induzida pela corticoterapia oral ocorre em duas fases: uma inicial e rápida, com elevada reabsorção óssea, e uma prolongada, com limitação de formação óssea. Inicialmente os corticoesteróides aumentam a expressão do RANKL e diminuem a secreção de osteoprotegerina, favorecendo a diferenciação de osteoclastos e levando a um significativo aumento da reabsorção óssea. Em seguida os corticoesteróides diminuem a taxa de apoptose dos osteoclastos maduros, o que leva a uma limitação da formação de

osso novo (Langhammer *et al.*, 2009). Estes fármacos têm também efeitos a nível dos osteócitos, alterando o seu micro-ambiente e seus sensores, aumentando a susceptibilidade do osso a fraturas (Langhammer *et al.*, 2009; Lehouck *et al.*, 2011).

Manifestações clínicas e diagnóstico

A osteoporose é uma doença sub-diagnosticada, que tipicamente não apresenta sintomatologia, sendo frequentemente detetada apenas aquando da ocorrência de uma fratura. É assim importante ter em atenção os fatores de risco para a doença para poder diagnosticá-la e tratá-la o mais precocemente possível.

Segundo a OMS a avaliação da densidade óssea através de densitometria está indicada para o diagnóstico de osteoporose, que é confirmado quando a mesma se encontra a mais de 2,5 desvios-padrão abaixo da média em comparação com um jovem do mesmo sexo (Tabela 4) (Lehouck *et al.*, 2011). Estudos populacionais mostram que existe um risco de fratura 1,5 a 3 vezes superior por cada diminuição de desvio-padrão (Kanis *et al.*, 2008). Com a evolução da tecnologia imagiológica é já possível avaliar a força óssea e o risco de fratura através da realização de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (Rachner *et al.*, 2011).

Estádios	Valor da Densitometria (<i>t-score</i>), em desvios-padrão
Normal	$t\text{-score} > -1$
Osteopenia	$-2,5 > t\text{-score} > -1$
Osteoporose	$t\text{-score} < -2,5$
Osteoporose grave	$t\text{-score} < -2,5$ acompanhado de 1 ou mais fraturas osteoporóticas

Tabela 4 - Estádios de diagnóstico de Osteoporose. Adaptado de World Health Organization 2008

Através da história clínica e da realização de análises sanguíneas pode-se concluir acerca da etiologia da osteoporose (Gielen *et al.*, 2011).

Mais recentemente novos métodos de cálculo de risco de fratura têm emergido e o índice FRAX ocupa atualmente um lugar de destaque. Este índice calcula a probabilidade de ocorrência de fratura da anca e fratura osteoporótica *major* (fratura na coluna,

antebraço, anca ou ombro) num período de 10 anos (Gielen *et al.*, 2011; Rachner *et al.*, 2011). Desenvolveu-se através do estudo de várias populações, criando-se um algoritmo de cálculo do risco de fratura com base em vários fatores de risco, como se pode apreciar na tabela 5 (Watts *et al.*, 2008).

Fatores de risco no cálculo do índice FRAX
Região Geográfica
Raça
Sexo
IMC
História prévia de fratura de baixo impacto/ espontânea
História familiar de osteoporose
Hábitos tabágicos atuais
Utilização de corticoterapia
Artrite reumatóide
Osteoporose secundária
Hábitos alcoólicos iguais ou superiores a 3 unidades diárias

Tabela 5 - Fatores de risco envolvidos no cálculo do índice FRAX. Adaptado de Watts *et al.* 2008

Tratamento da osteoporose

O principal objetivo do tratamento, tanto no homem como na mulher, é diminuir o risco de fratura. Este pode ser conseguido não só através do tratamento farmacológico, mas também através da eliminação de uma possível causa subjacente à osteoporose, bem como o incentivo de hábitos de vida que contribuam para a sua prevenção (Kanis *et al.*, 2008). O aconselhamento ao abandono de hábitos tabágicos e alcoólicos é muito importante, apesar de a segunda não possuir ainda evidência significativa. A prática de exercício físico regular é importante quer na prevenção quer no tratamento desta patologia. A revisão de 2002 da *Cochrane* comparou dezoito estudos clínicos aleatorizados e concluiu que o exercício físico aeróbio e de resistência se encontra associado a aumento da densidade óssea a nível lombar (Grossman, 2011). A fisioterapia pode constituir um fator importante na reabilitação de um doente após fratura (Kanis *et al.*, 2008).

A suplementação alimentar com vitamina D e cálcio estão recomendados na maioria dos doentes com osteoporose. O objetivo passa por manter uma concentração de 25-hidroxi-vitamina D superior a 30 ng/mL através da suplementação diária com 800 UI de Vitamina D e 1500 mg de cálcio (Gielen *et al.*, 2011). Estudos comprovam que a combinação de cálcio com vitamina D não aumenta o risco de doença coronária, ao contrário da administração isolada de cálcio (Rachner *et al.*, 2011).

Além da suplementação de cálcio e vitamina D, a terapêutica farmacológica para a osteoporose está dividida em dois grandes grupos de fármacos: os fármacos anti-reabsortivos, onde se incluem os bifosfonatos e os fármacos anabólicos, principalmente representados pela PTH ou seu grupo terminal – teriparatide (Rachner *et al.*, 2011).

Os **bifosfonatos** apresentam afinidade para a apatite óssea, ligando-se a ela. Durante a reabsorção óssea pelos osteoclastos, o fármaco é libertado e absorvido por estes. Posteriormente vai inibir a sua atividade, induzindo a apoptose ou induzindo alterações no citoesqueleto que os tornam disfuncionais (Gielen *et al.*, 2011).

A produção elevada e contínua de PTH, independentemente da sua causa, leva a perda de massa óssea. Já a libertação ou administração intermitente de PTH leva a um aumento do número e da atividade dos osteoblastos (Gielen *et al.*, 2011). No tratamento da osteoporose pode ser utilizada a **PTH** na forma intacta ou o fragmento N-terminal, **teriparatide**, que mostrou levar a um aumento da densidade óssea e redução do risco de fratura em mulheres com osteoporose (Gielen *et al.*, 2011). Em estudos que comparam teriparatide com alendronato (bifosfonato) o primeiro conseguiu maior aumento da densidade óssea, bem como uma diminuição significativa do risco de fratura vertebral. Não há ainda consenso sobre a associação de teriparatide com um bifosfonato (Gielen *et al.*, 2011).

O **ranelato de estrôncio** tem sido utilizado recentemente no tratamento de osteoporose pós-menopausa, para diminuir o risco de fraturas vertebrais e da anca. Existe alguma evidência que este fármaco inibe a reabsorção óssea e estimula a formação de osso. A diminuição do risco de fratura obtido em estudos mostrou ser bastante semelhante aquando da utilização de bifosfonatos (Kanis *et al.*, 2008).

A administração de androgénios, estrogénios ou SERMs (*selective estrogen receptor modulators*) como o raloxifeno pode ser utilizada em doentes com patologia endócrina primária como causa de osteoporose (Gielen *et al.*, 2011). Em casos de osteoporose induzida por corticoterapia a terapêutica hormonal de substituição não se encontra já indicada (Grossman *et al.*, 2010).

Não existem ainda estudos que comprovem eficácia e segurança na combinação de fármacos no tratamento da osteoporose. No entanto acredita-se que certas associações possam ter efeito sinérgico no tratamento da doença (Kanis *et al.*, 2008).

Novos tratamentos para a osteoporose estão já em estudo, destacando-se o **denosumab**, anticorpo monoclonal seletivo para o RANKL, que impede a maturação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea. Este foi recentemente aprovado para comercialização na Europa e nos EUA, podendo chegar a ser considerado um fármaco de primeira linha pois, em comparação com bifosfonatos, apresenta reversibilidade do efeito, menores efeitos secundários e possibilidade de administração em insuficientes renais. Outros fármacos que têm ação noutras reações da remodelação óssea estão também em estudo.

Estão também disponíveis outros fármacos, sem a mesma eficácia, para o tratamento da osteoporose como a Calcitonina, a Terapêutica Hormonal de substituição, e bifosfonatos com menor efeito. Estes últimos não apresentam eficácia tão significativa

quanto os bifosfonatos geralmente utilizados como o alendronato ou ibandronato não sendo, por isso, utilizados na primeira linha de tratamento (Kanis *et al.*, 2008).

A DPOC e a Osteoporose

Como já referenciado, o decorrer da DPOC pode ser agravado pela presença de comorbilidades ou complicações sistémicas. Uma das mais preocupantes é a osteoporose. A osteoporose é uma doença que tem vindo a ser cada vez mais frequentemente diagnosticada em doentes com DPOC e é considerada como uma das suas mais graves complicações extra-pulmonares (Maggi *et al.*, 2009).

Epidemiologia

A prevalência da osteoporose em doentes com DPOC varia entre 4% e 59%, dependendo dos estudos efetuados (Lehouck *et al.*, 2011). No entanto, no estudo TORCH, mais de metade dos doentes com DPOC apresentavam diminuição de densidade óssea, com osteoporose ou osteopenia. Num estudo populacional levado a cabo por Madsen *et al.* (2010) estes concluíram que num hospital com doentes com DPOC moderada ou grave a pesquisa e prevenção de osteoporose são sub-ótimas.

A osteoporose pode surgir em qualquer doente com DPOC, mesmo em estadio ligeiro (estadio I). Estudos mostram que 75% dos doentes com DPOC muito grave (estadio IV) apresentavam também osteoporose, um achado fortemente relacionado com a perda de massa magra destes doentes (Barnes & Celli, 2009). Diferentes estudos mostram uma relação entre a gravidade da DPOC e o risco de desenvolvimento de osteoporose (Jørgensen & Schwarz, 2008; Lehouck *et al.*, 2011). No entanto, num estudo realizado por Jørgensen *et al.* (2007) onde das 62 pessoas estudadas (apenas 54 com DXA) 75% apresentavam baixa densidade óssea, à avaliação radiográfica 15 doentes apresentaram uma ou mais fraturas vertebrais com compressão não diagnosticadas anteriormente. Este grupo mostrou uma relação direta entre os doentes com fratura e a corticoterapia oral contínua a que estavam sujeitos. Revelou também não haver diferença dos valores obtidos

na espirometria nos doentes com DPOC moderada ou grave estudados (separados em dois grupos: um grupo de doentes que apresentava fraturas e outro que não). Por sua vez Maggi *et al.* (2009) evidenciaram não haver relação entre o risco de osteoporose e o tempo de evolução da DPOC.

Fatores de risco

Os doentes com DPOC apresentam vários fatores de risco para a osteoporose, nomeadamente a idade avançada, a limitação de atividade física, perda de massa magra, IMC baixo, má nutrição, défice em vitamina D, hipogonadismo, uso de corticoterapia oral e hábitos tabágicos. No entanto a própria DPOC pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de osteoporose (Barnes & Celli, 2009). É, por isso muito importante avaliar este aspecto no doente com DPOC pois o risco de desenvolvimento de osteoporose, quer pela própria DPOC, quer pelos fatores de risco comuns, é consideravelmente elevado.

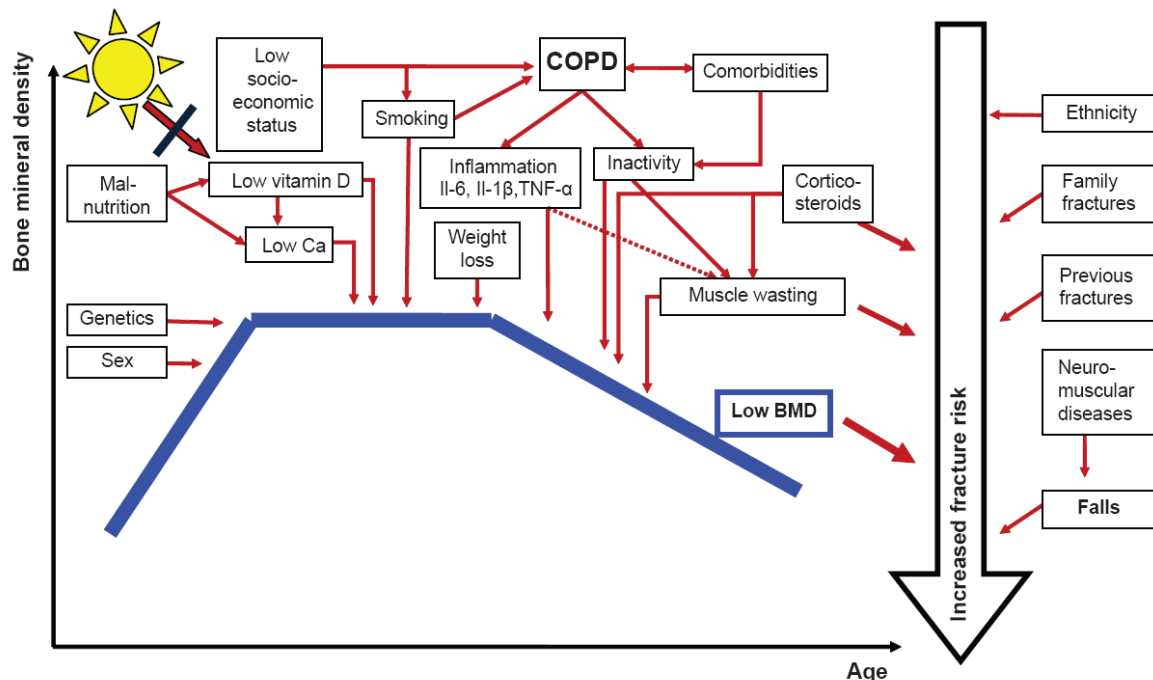


Figura 5 - Os variados fatores de risco de desenvolvimento de osteoporose em doentes com DPOC. Relação entre a densidade óssea e a idade dos doentes. Retirado de Langhammer *et al.* (2009).

Fisiopatologia

A fisiopatologia do desenvolvimento da osteoporose nos doentes com DPOC não está completamente esclarecida. Tem provavelmente uma etiologia multifatorial (Maggi *et al.*, 2009), incluindo os **hábitos tabágicos, inatividade, deficiência em Vitamina D, a terapêutica implementada** para a DPOC e ainda o estado de **inflamação sistémica**.

O **tabaco** está associado a valores inferiores de densidade óssea numa relação dose-resposta, tanto nos atuais, como nos ex-fumadores. Estes efeitos parecem ter maior expressão no sexo feminino, indicando maior sensibilidade pulmonar neste sexo (Langhammer *et al.*, 2009). Um estudo de grandes dimensões, realizado por Maggi *et al.* (2009) mostrou que o tabaco está significativamente associado ao risco de osteoporose, maioritariamente no sexo feminino. Acredita-se assim que o tabaco constitua um fator de risco isolado para o desenvolvimento de osteoporose. Duckers *et al.* (2011) comparou um grupo de homens com DPOC e um grupo controlo de ex-fumadores, com equivalência de carga tabágica e dados antropométricos, todos sem história de corticoterapia oral. Observou uma maior percentagem de elementos com osteoporose e osteopenia no grupo de doentes, em comparação com o grupo controlo, notando-se menores valores de densidade óssea da anca mais evidentes no grupo de doentes com DPOC. Apesar de possuir uma amostra pequena (30 doentes e 15 controlos) este estudo mostrou que a DPOC é um fator de risco de osteoporose independente dos hábitos tabágicos.

A **inatividade** é um importante fator de risco de osteoporose e fraturas, quer pela diminuição de força e equilíbrio, quer pela perda de massa magra (Langhammer *et al.*, 2009).

Os **baixos níveis de vitamina D** estão também relacionados com um aumento do risco de osteoporose. Estes levam a um hiperparatiroidismo secundário, que nessas

circunstâncias estimula a diferenciação de osteoclastos e consequente reabsorção óssea. Num estudo realizado por (Franco *et al.*, 2009), incluindo doentes com DPOC sem história de corticoterapia sistémica crónica, encontraram-se baixos níveis de vitamina D em 94% dos pacientes. O estudo revelou também a existência de uma relação entre a saturação de oxigénio (SatO₂), medida por gasometria, e os níveis de vitamina D: os doentes com SatO₂>88% apresentavam níveis médios de vitamina D superior aos doentes com SatO₂<88%. Esta relação pode ser possível devido à maior inatividade dos doentes com menor saturação e consequente menor exposição solar.

É consensual que a **corticoterapia oral** de longa duração está relacionada com o desenvolvimento de osteoporose. Estudos mostraram que uma dose de 6,25 mg diários de prednisolona já está relacionada com diminuição da densidade óssea e consequente aumento do risco de fratura (Lehouck *et al.*, 2011; Rabinovich & MacNee, 2011) e que o risco de desenvolvimento de osteoporose provocado pela corticoterapia oral desaparece um ano após o final da terapia. Apesar destes dados existe ainda muito pouca bibliografia acerca do risco de osteoporose associada à toma de doses intermitentes de corticoesteróides, quer por via oral, quer intra-muscular, limitando com isso a existência de recomendações nesses doentes (Grossman *et al.*, 2010).

Por sua vez a **corticoterapia inalatória** é centro de discórdia relativamente ao risco de indução de osteoporose. Há ainda uma significativa incoerência de resultados e opiniões relativamente ao risco de osteoporose aquando desta terapia (Gonnelli *et al.*, 2010). Na meta-análise realizada por este grupo em doentes com DPOC do estudo EOLO (*Evaluation of Obstructive Lung disease and Osteoporosis*), estes revelaram não haver diferença estatisticamente significativa no risco de fratura com doses superiores a 750 µg de corticoesteróides (beclometasona ou equivalente). Por sua vez, com utilização de doses superiores a 1500 µg diários o risco de fratura foi já significativo. Entre os 1664 doentes

com corticoterapia oral foi notável um aumento da prevalência de fraturas vertebrais (avaliadas por radiografia de perfil) com o aumento da dose de corticoesteróide inalado (39,9%, 41,9% e 46,0% para doses $\leq 750\mu\text{g}$, entre 750-1500 μg e $>1500\mu\text{g}$, respectivamente). No estudo TORCH, que incluiu 6000 doentes, a corticoterapia inalatória não apresentou relação com o risco de fratura. Outro estudo realizado por Ferguson *et al.* (2009) em 658 doentes com DPOC e diferentes terapêuticas (salmeterol; fluticasona; associação de ambos) não encontrou diferenças significativas a nível de densidade óssea nos três grupos de doentes.

Segundo Maggi *et al.* (2009) a corticoterapia acarreta um risco de desenvolvimento de osteoporose duas vezes superior se o doente estiver sob programa oral ou inalatório e três vezes superior se ambas. Não se encontra ainda consenso a nível de corticoterapia inalatória, sendo vários os autores que defendem que esta está associada a risco aumentado de desenvolvimento de osteoporose, bem como outro grande número de autores defende que esta terapêutica não apresenta relação com o risco de osteoporose.

Relativamente à utilização dos **broncodilatadores β_2 -agonistas** Gonnelli *et al.* (2010) mostram ausência de relação entre estes fármacos e o de risco de osteoporose ou fraturas. Existe no entanto literatura que refere a existência de risco: os β_2 -agonistas em contacto com os osteoblastos estimulam a diferenciação e génese de osteoclastos, levando a reabsorção óssea e diminuição da densidade óssea. É desconhecida, contudo, a dose de fármaco necessária para a ocorrência deste evento, e vários estudos não conseguiram encontrar risco significativo (Gonnelli *et al.*, 2010).

O **roflumilaste** ainda não apresentou efeito na diminuição da inflamação sistémica ou comorbilidades da DPOC. No entanto, em estudos científicos com ratinhos, este fármaco revelou capacidade na prevenção de perda de massa óssea e aumento da massa

muscular em animais com ooforectomia, acreditando-se no seu potencial na prevenção de osteoporose no futuro em doentes com DPOC (Barnes, 2008).

Não existem ainda estudos sobre os efeitos dos fármacos **anticolinérgicos** na prevenção de osteoporose nos doentes com DPOC. Existe evidência que a acetilcolina pode ativar os receptores muscarínicos das células inflamatórias e estruturais como macrófagos, neutrófilos ou células epiteliais, sugerindo que a administração de fármacos anticolinérgicos pode ter potencial a diminuição da inflamação nestes doentes. Contudo, até então, o brometo de tiotrópio não revelou efeito na diminuição de marcadores inflamatórios (Barnes, 2008).

O estado de inflamação sistémica no desenvolvimento de osteoporose

Os doentes com DPOC apresentam um estado de **inflamação sistémica** que parece estar associado com a produção de certos marcadores inflamatórios relacionados com a reabsorção óssea e, conseqüente, diminuição da densidade óssea. Este estado de inflamação sistémica não se encontra apenas na osteoporose mas também em outras comorbilidades da DPOC (Jorgensen & Schwarz, 2008). A interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) parecem constituir as citocinas “chave” aumentando a expressão do RANK e RANKL e ativando os osteoclastos (Lehouck *et al.*, 2011).

Existem também outras patologias, caracterizadas por um estado de inflamação sistémica, que se relacionam com aumento do risco de desenvolvimento de osteoporose. A fibrose quística ocupa um lugar de destaque neste risco, apresentando estes doentes um risco 100 vezes superior de ocorrência de fraturas vertebrais em comparação com indivíduos saudáveis e encontrando-se valores inferiores de densidade óssea em 30% dos doentes (Lacativa & Farias, 2010) e uma prevalência de osteoporose de 23,5% (Paccou *et al.*, 2010). Os doentes com artrite reumatóide apresentam também aumento da reabsorção óssea, quer local quer sistémica. De modo semelhante, os doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES) apresentam perda óssea na coluna e anca, com uma prevalência de osteoporose entre 4% e 22%. A doença inflamatória intestinal (DII) e a doença celíaca encontram-se também associadas a aumento da reabsorção óssea, estando o desenvolvimento de osteoporose relacionado não só com o uso de corticoterapia e inflamação sistémica, mas também com a má absorção e desnutrição destes doentes (Lacativa & Farias, 2010).

O impacto das fraturas osteoporóticas na DPOC

A importância da osteoporose como complicação sistémica da DPOC prende-se com a gravidade das suas manifestações, bem como a relação que elas apresentam no declínio da função pulmonar, aumentando a morbilidade e mortalidade da doença de base. A compressão vertebral devido a fraturas osteoporóticas leva a um aumento da cifose torácica e diminuição da mobilidade da caixa torácica, causando uma diminuição da capacidade pulmonar. As fraturas nas costelas podem ainda provocar hipoventilação e diminuição da expulsão das secreções, o que pode causar ou agravar uma exacerbação da DPOC. Estima-se que por cada vértebra que apresenta fratura ocorre uma diminuição de 9% na CVF do doente (Franco *et al.*, 2009). Muitas vezes, no entanto, as fraturas osteoporóticas permanecem assintomáticas (Lehouck *et al.*, 2011). Vários estudos indicam que a incidência de fraturas osteoporóticas sub-diagnosticadas se encontra entre 21% e 81% (Madsen *et al.*, 2010), constituindo-se por isso um forte motivo de preocupação. Primariamente, as fraturas osteoporóticas surgem ao nível da coluna lombar e torácica, anca e punho, surgindo depois noutras localizações (Jorgensen & Schwarz, 2008).

Diagnóstico, prevenção e tratamento da osteoporose em doentes com DPOC

Devido à importância e perigo da osteoporose nestes doentes a identificação de doentes com alto risco de desenvolvimento de osteoporose é fundamental. A avaliação da densidade óssea por DXA deve ser proposta a todos os doentes com DPOC grave e muito grave (estádios III e IV). Esta encontra-se também recomendada, com frequência anual, para doentes que iniciem programa de corticoterapia oral (Jorgensen & Schwarz, 2008). A densitometria da anca é preditiva de fratura da anca, mas quanto a outras localizações de

fraturas a densitometria da anca ou da coluna têm igual valor preditivo (Jorgensen & Schwarz, 2008; Lehouck *et al.*, 2011). Além da densitometria, está também indicada a pesquisa de fraturas de compressão vertebral através de radiografia, bem como a quantificação dos níveis de hidroxí-vitamina D no sangue do doente sempre que este apresente fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose (Lehouck *et al.*, 2011).

A suplementação de cálcio e vitamina D estão também indicados quando o doente não apresenta aporte suficiente destes elementos. Num estudo realizado por Lehouck *et al.* (2011) estes demonstram que a suplementação de Vitamina D se associa a uma diminuição da inflamação sistémica do doente podendo também ajudar a diminuir o risco de osteoporose, bem como de outra sintomatologia como função muscular e estabilidade postural.

A prevenção desta doença ganha então uma posição de destaque. Uma alimentação equilibrada, de modo a suprir as necessidades de cálcio e Vitamina D e exposição solar suficiente são, assim muito importantes. A atividade física é também fundamental.

Na reabilitação pulmonar os doentes são motivados a praticar exercício físico regular, três vezes por semana, durante pelo menos 8 semanas completas. Os resultados são notórios na qualidade de vida do doente, na sua atividade diária e na prova de marcha dos 6 minutos (Crisafulli *et al.*, 2010; Troosters *et al.*, 2010). Num estudo levado a cabo por Crisafulli, Gorgone *et al.* (2010) com o objetivo de avaliar a influência que a presença de comorbilidades em doentes com DPOC tem nos resultados da reabilitação pulmonar conclui-se que a presença de osteoporose, ao contrário de qualquer outra comorbilidade, se encontra diretamente relacionada com resultados inferiores e insatisfatórios aquando da prescrição deste tratamento.

O exercício físico apresenta também evidência de melhoria do estado de inflamação sistémica. A PCR tem sido o marcador de inflamação mais estudado, mas estudos mais

recentes incidem também noutros marcadores como IL-6 e TNF- α . Dados de estudos de coorte de grandes dimensões mostram a existência de uma forte associação entre o exercício físico e a inflamação sistémica, apresentado uma relação inversa, de dose-resposta, entre os níveis séricos de PCR e o nível de atividade física praticada. A baixa atividade física é também um fator predisponente de elevação dos níveis séricos de PCR e IL-6, havendo estudos que evidenciam elevação dos marcadores em doentes inativos com DPOC (Nussbaumer-Ochsner & Rabe, 2011). Há estudos que mostram diminuição dos níveis de IL-6, TNF- α e PCR associados a maior quantidade de atividade física vigorosa, resultados também apresentados em indivíduos idosos. Estes resultados apresentados mostraram-se independentes da obesidade dos doentes avaliada pelo IMC (Beavers *et al.*, 2010). Os mecanismos que levam a esta diminuição não são ainda completamente conhecidos. Beavers concluiu, através de uma revisão de variados estudos sobre este tema, que apesar de não existirem atualmente terapias eficazes na diminuição dos marcadores de inflamação, o exercício físico aeróbio apresenta efeito favorável na sua diminuição em doentes com doenças crónicas (Beavers *et al.*, 2010).

Não existe infelizmente evidência para a terapêutica de doentes com DPOC e osteoporose. Mesmo Graat-Verboom *et al.* (2009) numa revisão sistemática sobre o estado atual da DPOC não conseguiu encontrar estudos sobre o tratamento da osteoporose em doentes com DPOC. Alguns autores como Jørgensen & Schwarz (2008) defendem a aplicação das *guidelines* de tratamento de osteoporose em pessoas sem outra patologia nestes doentes também.

Independentemente do sexo, os pacientes com DPOC e osteoporose devem ser tratados com bifosfonatos (Barnes & Celli, 2009). A terapêutica com bifosfonatos está também indicada em doentes com corticoterapia, na presença de valores de osteopenia à densitometria, mesmo na ausência de fraturas (Lehouck *et al.*, 2011). Está também

estabelecido que os bifosfonatos constituem o fármaco de eleição no tratamento de osteoporose secundária a doenças inflamatórias e/ou corticoterapia (Lacativa & Farias, 2010).

A terapia com teriparatide pode estar também indicada em doentes com valores de densidade óssea muito baixos, com osteoporose grave (Jorgensen & Schwarz, 2008).

É escassa, no entanto, a bibliografia sobre recomendações de tratamento neste tipo de doentes. Faltam ainda estudos para comprovar maior indicação de um determinado tipo de tratamento como o mais correto ou eficaz (Lehouck *et al.*, 2011). As modificações no estilo de vida são, por enquanto, as melhores medidas indicadas para a prevenção de osteoporose nos doentes com DPOC.

Discussão/Conclusão

É indiscutível o evidente risco de desenvolvimento de osteoporose nos doentes com DPOC. A prevalência desta associação, encontrada em até 59% dos doentes com DPOC corrobora esta evidência, relacionando-se com a gravidade da DPOC. Apesar de apresentarem alguns fatores de risco em comum, principalmente tratando-se de doenças crónicas associadas também ao envelhecimento, os estudos já referidos demonstram que existe, de facto, um acréscimo independente da incidência de osteoporose nos doentes com DPOC.

Os fatores envolvidos são vários e multifatoriais, destacando-se o tabaco, a deficiência em vitamina D, a terapêutica da DPOC, a inatividade e o estado de inflamação sistémica.

Este último, principalmente pela inflamação pulmonar, que provavelmente por extravasamento atinge todo o organismo, desperta particular interesse. Trata-se de uma área onde se prevê um maior esforço de investigação no futuro e onde o conhecimento é ainda muito incompleto. Os mediadores sistémicos de inflamação, presentes nos doentes com DPOC constituem “pontos-chave” no desenvolvimento da osteoporose, impedindo a formação óssea e estimulando a sua reabsorção. Existem ainda outros mediadores, que se acredita estarem envolvidos nesta situação, mas sobre os quais não há ainda evidência sólida. Este estado de inflamação sistémica deve ser também alvo de um estudo aprofundado, no contexto da sua envolvência nas outras manifestações extra-pulmonares da DPOC. Este esforço poderá, por exemplo, consistir em estudos comparativos de estado de inflamação em doentes com DPOC, com e sem história de hábitos tabágicos, ou doentes com DPOC devido a tabaco *versus* poluentes. Esse estudo irá permitir a pesquisa de novos fármacos que possam minimizar este estado e, assim, diminuir a morbidade da DPOC.

A prevenção de desenvolvimento de osteoporose nestes doentes tem um papel fulcral. Além da alimentação e profilaxia farmacológica, a atividade física é extremamente importante. O tipo de atividade aconselhada na reabilitação pulmonar é bastante semelhante àquele que é indicado na prevenção de osteoporose. Devido a esta semelhança podemos concluir que a reabilitação pulmonar pode representar uma pedra basilar na prevenção de osteoporose nestes doentes, além dos resultados de função pulmonar que permite obter. Os efeitos que a atividade física aeróbia mostra na diminuição dos níveis séricos dos marcadores de inflamação sistémica acrescentam ainda maior relevância a este tratamento, quer na progressão da doença de base, quer na prevenção de osteoporose.

A presença desta associação leva a agravamento de ambas as doenças isoladamente, bem como a diminuição da eficácia de tratamentos para a DPOC como a reabilitação pulmonar. O diagnóstico deve ser o mais precoce possível, devendo ser proposta a realização de DXA em todos os doentes com DPOC em estadios III ou IV, doentes que iniciem plano de corticoterapia crónico, bem como aqueles que apresentem evidente perfil de risco de osteoporose, a quem está também indicada a pesquisa de compressão vertebral por radiografia e a medição de níveis de hidroxí-vitamina D.

Não existem atualmente recomendações de tratamento de qualquer uma das patologias quando associadas, aplicando-se as terapêuticas indicadas para a presença de cada uma delas isolada. Os efeitos do tratamento da osteoporose nos doentes com DPOC não são ainda completamente conhecidos.

A terapêutica desta associação deve ser um ponto de desenvolvimento futuro, desenvolvendo-se fármacos mais eficazes e com menor carga de efeitos colaterais e chegando a um consenso e normas diretivas na prevenção e tratamento de ambas as doenças quando associadas. Deseja-se para breve a criação de novos fármacos antioxidantes e inibidores de marcadores inflamatórios, como o anti-TNF- α ou anti-IL-6,

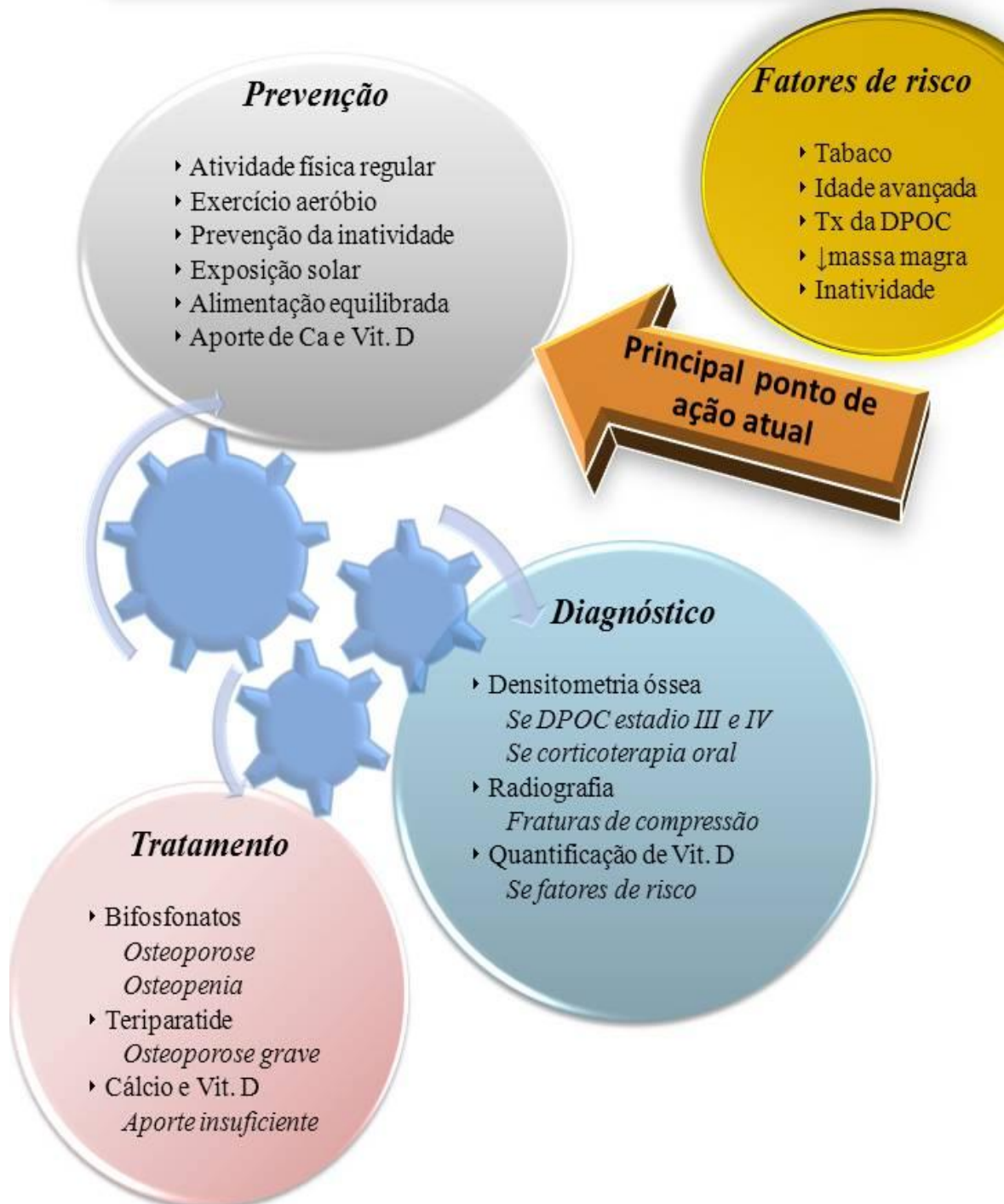
que possam ser administrados por via inalatória, evitando os efeitos colaterais que estes mostram quando administrados via sistémica.

O estudo dos doentes com DPOC em estadios ligeiro e moderado pode levar a novos dados, obviando múltiplos vieses, bem como permitir uma identificação precoce de outros fatores de risco de osteoporose além da própria DPOC. São necessários mais estudos para determinar os fatores de risco para esta associação, bem como estudos comparativos entre as diferentes terapêuticas da DPOC e o risco de osteoporose. Os efeitos dos tratamentos das comorbilidades no curso da DPOC também são largamente desconhecidos.

Outra área que pode suscitar interesse para desenvolvimento e pesquisa futura consiste no estudo da inflamação das vias aéreas superiores nos doentes com DPOC. Esta investigação poderá constituir uma importante ferramenta na descoberta de novos dados devido à acessibilidade desta área, bem como a possibilidade de recorrência a métodos não-invasivos de investigação.

O estudo de polimorfismos genéticos pode também ajudar no desenvolvimento do conhecimento sobre a susceptibilidade de indivíduos ao desenvolvimento de DPOC e osteoporose.

Apesar de todas as limitações atuais, a evolução científica nesta área tem revelado um enorme potencial para a progressão e nos últimos anos o conhecimento evoluiu bastante. Está assim criada a forte motivação para novos estudos e pesquisas que garantam um futuro promissor.

Algoritmo Clínico**Osteoporose nos doentes com DPOC**

Referências

- Arne, M., Janson, C., Janson, S., Boman, G., Lindqvist, U., Berne, C. & Emtner, M. (2009) Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care*, **27**, 141-147.
- Barnes, P.J. (2008) Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc*, **5**, 857-864.
- Barnes, P.J. & Celli, B.R. (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, **33**, 1165-1185.
- Beavers, K.M., Brinkley, T.E. & Nicklas, B.J. (2010) Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*, **411**, 785-793.
- Bednarek, M. (2011) [Overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea]. *Pneumonol Alergol Pol*, **79**, 67-69.
- Blanchette, C.M., Berry, S.R. & Lane, S.J. (2011) Advances in chronic obstructive pulmonary disease among older adults. *Curr Opin Pulm Med*, **17**, 84-89.
- Burley, C.J., Masterton, R.G. & Lovell, D.P. (2007) Indicators of bacterial infection in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis for application in clinical trials of antibacterial drugs. *J Infect*, **55**, 226-232.
- C. Bárbara, F.R., H. Dias, J. Cardoso, J. Almeida, M. J. Matos, P. Simão, M. Santos, R. Ferreira, A. Gouveia, R. Hooper, A. Jithoo, P. Burney (2010) COPD prevalence in Portugal. The Burden of Obstructive Lung Disease study (BOLD). *European Respiratory Journal*, **36** (S54); , S309-S310.
- Cooper, C.B. (2011) Do holes in the lungs beget holes in the bones? *Am J Respir Crit Care Med*, **183**, 835-837.
- Cornwell, W.D., Kim, V., Song, C. & Rogers, T.J. (2010) Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, **31**, 257-266.
- Cote, C.G. & Celli, B.R. (2009) BODE index: a new tool to stage and monitor progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*, **77**, 305-313.
- Crisafulli, E., Gorgone, P., Vagaggini, B., Pagani, M., Rossi, G., Costa, F., Guarriello, V., Paggiaro, P., Chetta, A., de Blasio, F., Olivieri, D., Fabbri, L.M. & Clini, E.M. (2010) Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J*, **36**, 1042-1048.
- Duckers, J.M., Evans, B.A., Fraser, W.D., Stone, M.D., Bolton, C.E. & Shale, D.J. (2011) Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*, **12**, 101.
- Duckers, J.M., Shale, D.J., Stockley, R.A., Gale, N.S., Evans, B.A., Cockcroft, J.R. & Bolton, C.E. (2010) Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res*, **11**, 173.

- Eisner, M.D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E.K. & Balmes, J.R. (2010) An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **182**, 693-718.
- Franco, C.B., Paz-Filho, G., Gomes, P.E., Nascimento, V.B., Kulak, C.A., Boguszewski, C.L. & Borba, V.Z. (2009) Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int*, **20**, 1881-1887.
- Gielen, E., Vanderschueren, D., Callewaert, F. & Boonen, S. (2011) Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **25**, 321-335.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, I. (2010) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2010). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- Gonnelli, S., Caffarelli, C., Maggi, S., Guglielmi, G., Siviero, P., Rossi, S., Crepaldi, G. & Nuti, R. (2010) Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. *Calcif Tissue Int*, **87**, 137-143.
- Gorska, K., Maskey-Warzechowska, M. & Krenke, R. (2010) Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, **16**, 89-96.
- Grossman, J.M. (2011) Osteoporosis prevention. *Curr Opin Rheumatol*, **23**, 203-210.
- Grossman, J.M., Gordon, R., Ranganath, V.K., Deal, C., Caplan, L., Chen, W., Curtis, J.R., Furst, D.E., McMahon, M., Patkar, N.M., Volkman, E. & Saag, K.G. (2010) American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, **62**, 1515-1526.
- Hogg, J.C. (2004) Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **364**, 709-721.
- Jorgensen, N.R. & Schwarz, P. (2008) Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*, **14**, 122-127.
- Jorgensen, N.R., Schwarz, P., Holme, I., Henriksen, B.M., Petersen, L.J. & Backer, V. (2007) The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med*, **101**, 177-185.
- Kanis, J.A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P.D., Reginster, J.Y., Borgstrom, F. & Rizzoli, R. (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, **19**, 399-428.
- Lacativa, P.G. & Farias, M.L. (2010) Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **54**, 123-132.
- Langhammer, A., Forsmo, S. & Syversen, U. (2009) Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **4**, 365-380.
- Lehouck, A., Boonen, S., Decramer, M. & Janssens, W. (2011) COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest*, **139**, 648-657.

- Ley-Zaporozhan, J. & van Beek, E.J. (2010) Imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *J Magn Reson Imaging*, **32**, 1340-1352.
- Madsen, H., Brixen, K. & Hallas, J. (2010) Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J*, **4**, 22-29.
- Maggi, S., Siviero, P., Gonnelli, S., Schiraldi, C., Malavolta, N., Nuti, R. & Crepaldi, G. (2009) Osteoporosis risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. *J Clin Densitom*, **12**, 345-352.
- Nussbaumer-Ochsner, Y. & Rabe, K.F. (2011) Systemic manifestations of COPD. *Chest*, **139**, 165-173.
- Paccou, J., Zeboulon, N., Combescure, C., Gossec, L. & Cortet, B. (2010) The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*, **86**, 1-7.
- Perlmutter, D.H. (2011) Alpha-1-antitrypsin deficiency: importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates. *Annu Rev Med*, **62**, 333-345.
- Qaseem, A., Wilt, T.J., Weinberger, S.E., Hanania, N.A., Criner, G., van der Molen, T., Marciniuk, D.D., Denberg, T., Schunemann, H., Wedzicha, W., Macdonald, R. & Shekelle, P. (2011) Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*, **155**, 179-191.
- Rabinovich, R.A. & MacNee, W. (2011) Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Br J Hosp Med (Lond)*, **72**, 137-145.
- Rachner, T.D., Khosla, S. & Hofbauer, L.C. (2011) Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, **377**, 1276-1287.
- Reis Ferreira, J.M., Matos, M.J., Rodrigues, F., Belo, A., Brites, H., Cardoso, J., Simao, P., Dos Santos, J.M., Almeida, J., Gouveia, A. & Barbara, C. (2009) Prevalence of bronchial obstruction in a tobacco smoke exposed population - the PNEUMOBIL project. *Rev Port Pneumol*, **15**, 803-846.
- Rodrigues, F. (2010) Role of extra-pulmonary factors - depression, muscle weakness, health-related quality of life - in COPD evolution. *Rev Port Pneumol*, **16**, 709-715.
- Sopori, M. (2002) Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*, **2**, 372-377.
- Troosters, T., Gosselink, R., Janssens, W. & Decramer, M. (2010) Exercise training and pulmonary rehabilitation: new insights and remaining challenges. *Eur Respir Rev*, **19**, 24-29.
- Venuta, F., Rendina, E.A., De Giacomo, T., Anile, M., Diso, D., Andreetti, C., Pugliese, F. & Coloni, G.F. (2006) Bronchoscopic procedures for emphysema treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*, **29**, 281-287.
- Watts, N.B., Lewiecki, E.M., Miller, P.D. & Baim, S. (2008) National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health

Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom*, **11**, 473-477.

Wood, A.M. & Stockley, R.A. (2007) Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. *Respiration*, **74**, 481-492.

Woolf, A.D. & Pfleger, B. (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*, **81**, 646-656.

World Health Organization, I. (2008) Practical Approach to Lung Health - Manual on initiating PAL implementation. In World Health Organization, I. (ed), pp. 138.