



**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**

**IOLANDA SORAIA FERREIRA MARQUES**

***DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PULMONAR  
OBSTRUTIVA CRÓNICA: NOVOS  
DESENVOLVIMENTOS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

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

**Março/2012**

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Diagnóstico da doença pulmonar obstrutiva crónica:  
novos desenvolvimentos**

**Autor:** Iolanda Soraia Ferreira Marques

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

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

Coimbra

**E-mail:** iolandasoraia@hotmail.com

**Orientador:** Prof. Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro

**Co-orientador:** Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro

Coimbra,

Março de 2012

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Prof. Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro pela simpatia e disponibilidade mostradas para que conseguisse realizar a tese na área de pneumologia.

Também, pretendo salientar o meu agradecimento ao Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro, que desde o início me deu orientações fulcrais e como tal de extrema importância para a melhoria das minhas competências.

O meu muito obrigado a todos os meus colegas e amigos que sempre me motivaram para a realização e termino deste trabalho.

**Índice**

**Abreviaturas.....4**

**Resumo.....5**

**Abstract.....7**

**Introdução.....9**

**Objectivos.....10**

**Desenvolvimento.....10**

    DPOC.....10

        Definição.....10

        Epidemiologia.....11

        Manifestações clínicas.....15

        Fisiopatologia.....18

        Métodos de diagnóstico.....22

            Introdução.....22

            Métodos clássicos.....23

            Métodos actuais.....25

                Diagnóstico diferencial.....46

                    Asma.....46

                    Outras patologias.....48

**Comentários finais.....49**

**Referências.....51**

### **Abreviaturas**

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

VEMS - Volume Expiratório Máximo Forçado no primeiro Segundo

CVF - Capacidade Vital Forçada

LBA - Lavagem Bronco-alveolar

IL-8 - Interleucina 8

LTB-4 – Leucotrieno B4

NHANES III - *National Health and Nutrition Examination Survey III*

ONSA - Observatório Nacional de Saúde

TCO- Tomografia de Coerência Óptica

PFE - Pico de Fluxo Expiratório

TC - Tomografia Computorizada

RM - Ressonância Magnética

UH - Unidades de Hounsfield

DVP - Doença Vasculiar Pulmonar

AAT - Alfa-1 Antitripsina

MB - Membrana Basal

DEM- Débito Expiratório Máximo

CDP- Centro de Diagnóstico Pneumológico

IPCRG- International Primary Care Respiratory Group

CAT- COPD Assessment Test

## **Resumo**

**Introdução:** A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é caracterizada pela existência de obstrução do fluxo aéreo que não é completamente reversível com a medicação. A DPOC é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade nas sociedades desenvolvidas. Esta doença é ainda, no entanto sub-diagnosticada ou mesmo confundida com outras patologias. Assim é necessária uma aposta no diagnóstico precoce, de forma a diminuir a sua morbilidade e aumentar a qualidade de vida dos doentes. Para além da história clínica, têm grande importância os exames complementares de diagnóstico, que nos últimos anos têm vindo a evoluir significativamente, nomeadamente ao nível da sua eficácia e fiabilidade.

**Objectivo:** O objectivo deste trabalho é a sistematização do conhecimento actual da doença e os seus métodos de diagnóstico e estadiamento, actuais e futuros com base nos conhecimentos mais recentes.

**Desenvolvimento:** A DPOC tem indubitavelmente um grande impacto na nossa sociedade. Assim é importante o desenvolvimento de estratégias que permitam um diagnóstico na fase inicial da doença e deste modo estabelecer a terapêutica numa fase precoce, incluindo a cessação tabágica. A existência de DPOC é confirmada pela espirometria, sendo este actualmente o exame *gold standard* para o diagnóstico e estadiamento. A observação de uma relação VEMS/CVF inferior a 70% após a prova de broncodilatação, é uma das suas características. A par da espirometria existem outros exames que se realizam de forma a uma melhor caracterização da doença, nomeadamente: a radiografia do tórax, tomografia computadorizada (TC) torácica, ressonância magnética (RM), gasometria arterial e o doseamento da alfa-1 anti-tripsina (AAT).

**Conclusão:** Para impedir um aumento cada vez maior da incidência da doença é necessário desenvolver estratégias dirigidas à sociedade para implementação de políticas de prevenção e

cessação tabágica. É de extrema importância, o diagnóstico da doença numa fase precoce através dos métodos de diagnóstico já disponíveis e paralelamente estudos que permitam novos desenvolvimentos nesta área, de modo, a oferecer aos doentes maior qualidade de vida.

**Palavras-chave:** doença pulmonar obstrutiva crónica; métodos de diagnóstico; novos desenvolvimentos

**Abstract**

**Introduction:** The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the presence of airflow obstruction that is not completely reversible with medication. COPD is one of the greatest causes of morbidity and mortality in the developed countries. This disease is still often diagnosed or even sub-confused with other diseases. Thus, it is necessary to invest in early diagnosis, in order to reduce morbidity and increase their quality of life of patients. Apart from the history, are the diagnostic tests, which in the recent years have been evolving significantly, particularly in terms of their effectiveness and reliability.

**Aim:** The aim of this work is to summarize the present knowledge about the disease and it's current diagnostic methods as well as the future developments..

**Actual knowledge:** COPD is undoubtedly a major problem for our society. So, the development of strategies that allow a diagnosis at the initial stage of the disease is very important, in order to provide therapy at an early stage, including smoking cessation.

The existence of COPD is confirmed by spirometry, which is currently the gold standard examination for diagnosis and staging. The observation of a FEV1/FVC ratio lower than 70% after challenge bronchodilation is one of characteristics. A pair of spirometry there are other tests that are performed in order to better characterization of the disease, namely: a chest radiograph, computed tomography (CT) chest, magnetic resonance imaging (MRI), blood gas analysis and determination of alpha-1 anti-trypsin (AAT).

**Conclusion:** To prevent the increase in the incidence of disease is necessary to develop strategies aimed at society for implementation of policies for smoking prevention and cessation. The early diagnosis is very important, through the diagnostic methods already

available and also new developments in this area are needed, in order to give patients better quality of life.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; methods of diagnosis; new developments.

## **Introdução**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), constitui, actualmente, a quarta causa mundial de morbilidade e de mortalidade (Langhammer *et al*,2009). Um número significativo de pessoas sofre desta patologia durante anos e morre prematuramente da mesma, ou das suas complicações. Prevê-se ainda um aumento significativo na sua incidência e mortalidade a nível mundial nos próximos anos. As implicações sociais e económicas são conhecidas, nomeadamente, o sofrimento familiar e aposentações precoces (Artur Laizo, 2009).

O fumo do tabaco é a causa *major* de DPOC assim como de várias outras doenças graves e prevalentes. Uma diminuição mundial do consumo do tabaco resultaria numa melhoria das condições de saúde das populações, assim como uma diminuição da prevalência quer da DPOC, quer das outras doenças relacionadas com o tabaco (Cornwell *et al*, 2010). No entanto, nem todos os fumadores desenvolvem DPOC, pelo que se pensa existirem factores adicionais que conferem maior susceptibilidade para esta doença em alguns indivíduos (GOLD, 2011).

Uma estratégia para alcançar os objectivos do GOLD, nomeadamente aumentar a consciencialização sobre a DPOC e diminuir a morbilidade e a mortalidade que lhe estão associadas, e tendo em conta os hábitos tabágicos como sua causa major, é sensibilizar aos trabalhadores de saúde, autoridades de saúde e público em geral, sobre a gestão mais adequada da doença com ênfase no papel do tabagismo a longo prazo e estratégias para a sua prevenção.

A terapêutica numa fase precoce é essencial, uma vez que o uso de broncodilatadores (anticolinérgicos, beta agonistas e metilxantinas) associados a corticóides inalados, sendo estes últimos utilizados em casos de DPOC grave a muito grave e com exacerbações frequentes, têm um impacto no declínio da função pulmonar. A par da medicação é

fundamental a educação do doente, ajudando-o a desenvolver competências para o seu controlo, nomeadamente a cessação tabágica.

### **Objectivos**

O objectivo deste trabalho foi a recolha, interpretação e sistematização dos estudos mais recentes sobre o diagnóstico da DPOC, dando particular atenção aos novos desenvolvimentos e aos métodos que permitam um diagnóstico mais precoce da doença.

### **Desenvolvimento**

#### Definição da DPOC

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é definida pela mais recente edição do GOLD como “uma doença comum, prevenível e tratável associada a comorbilidades e períodos de exacerbação que podem contribuir para a gravidade da doença em alguns indivíduos. O seu componente pulmonar é caracterizado por uma persistente limitação do fluxo aéreo, que é usualmente progressiva. Esta limitação, que progride no tempo, está associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão a partículas e gases nocivos” (GOLD, 2011).

Tendo como base a definição da doença segundo o GOLD, sendo esta prevenível e tratável, constitui uma motivação para os clínicos, para a sua prevenção, alertando os indivíduos para a necessidade de deixar de fumar, bem como de a tratar, utilizando para tal essencialmente broncodilatadores. O tratamento conduz ainda a uma diminuição da sintomatologia do doente (GOLD, 2011).

Relativamente às comorbilidades a patologia cardíaca, osteoporose, alterações músculo-esqueléticas entre outras, conduzem ao seu agravamento (GOLD, 2011).

No que diz respeito à limitação do fluxo aéreo, geralmente progressiva, ocorre como resultado da fibrose e consequente aumento da resistência das pequenas vias aéreas, bem como do processo inflamatório desencadeado pelo fumo do tabaco associado à destruição parenquimatosa, à perda de conexões alveolares e à perda de capacidade elástica pulmonar (GOLD, 2011).

Antes de 2001, ao definir-se DPOC enfatizavam-se os termos “enfisema” e “bronquite crónica”, ou seja, era necessária uma conjugação destas duas patologias para afirmar-se que um indivíduo apresentava DPOC. Actualmente, sendo a limitação do fluxo aéreo que define a doença, um indivíduo que apresente bronquite crónica, não se confirma o diagnóstico de DPOC se não se demonstrar limitação do fluxo aéreo, uma vez que a tosse crónica e a produção de muco fazem parte de uma patologia independente (bronquite crónica), a qual pode preceder ou seguir-se ao desenvolvimento da limitação do fluxo aéreo (Stephens *et al.*, 2008). Muitas vezes, os doentes com bronquite crónica têm resultados espirométricos normais (GOLD, 2011).

### Epidemiologia

A DPOC é uma das principais causas de morbilidade e de mortalidade no mundo e a sua importância económica e social têm aumentado continuamente. A idade é um factor de risco para a DPOC. Contudo, ainda não está bem estabelecido se a DPOC é uma patologia quase “inevitável” em razão da progressão da idade ou se a idade reflecte um somatório das exposições acumuladas ao longo da vida (GOLD, 2011).

Relativamente à distribuição da DPOC por sexo, é necessário realçar que no passado vários estudos demonstraram que a prevalência e a mortalidade por DPOC foram superiores entre homens. Contudo, os dados relativos aos países desenvolvidos revelam que a prevalência da doença é praticamente igual entre homens e mulheres, reflectindo, provavelmente, as

mudanças nos padrões dos hábitos tabágicos (GOLD, 2011). Sabe-se que o risco de desenvolvimento da DPOC em não fumadores é bastante baixo (GOLD, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que a DPOC atinja 210 milhões de pessoas em todo o mundo, tendo sido responsável por cerca de 5,1% do total de óbitos em 2005. A tendência é que a DPOC aumente em cerca de 30%, devido ao crescente consumo de tabaco (Rabe *et al.*, 2006), à poluição atmosférica resultante da queima da madeira e outros combustíveis da biomassa e ao aumento da esperança média de vida e correspondente mudança da distribuição etária, com um envelhecimento acentuado da população (Teles de Araújo, 2008).

Como se pode observar na tabela 1, a prevalência da DPOC em África é baixa o que se pode dever, em parte, à baixa esperança média de vida e ao reduzido consumo de tabaco.

<b>DPOC (Casos sintomáticos)</b>	
<b>Mundo</b>	63,6
<b>África</b>	1,5
<b>América</b>	13,2
<b>Mediterrâneo Oriental</b>	3,3
<b>Europa</b>	11,3
<b>Sudoeste Asiático</b>	13,9
<b>Pacífico Ocidental</b>	20,2

**Tabela 1** – Prevalência da DPOC nas diferentes regiões do mundo segundo OMS em 2004 (em milhões) retirado de Teles de Araújo, 2008.

Verifica-se ainda que a DPOC apresenta a prevalência mais elevada na América, no Sudoeste Asiático e Pacífico Ocidental (Teles de Araújo, 2008). Nos países desenvolvidos como nos

Estados Unidos da América (EUA), a prevalência da DPOC tem diminuído nos homens e aumentado nas mulheres nos últimos 10 anos (World Health Organization, 2008). Na região do Pacífico Ocidental a prevalência da DPOC é mais elevada, principalmente devido à Ásia, nomeadamente a China onde se observam exacerbados hábitos tabágicos (60% da população masculina adulta é fumadora) (World Health Organization, 2008). O Sudoeste Asiático ao englobar países em desenvolvimentos e sub-desenvolvidos apresenta prevalência elevada de DPOC, devido aos hábitos tabágicos e da esperança média de vida, situação que se prevê a aumentar nas próximas décadas (World Health Organization, 2008).

O estudo *burden of obstructive lung disease* (BOLD), foi realizado em Portugal em 2009. Este estudo teve como base uma população de 2.700.000 habitantes da cidade de Lisboa e uma amostra de 710 indivíduos, registou uma prevalência de DPOC grau I ou superior de 14,2% na população com mais de 40 anos.

Já o estudo PNEUMOBIL, realizado a uma amostra de 5324 indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos, fumadores ou ex-fumadores, em locais de trabalho públicos ou privados em Portugal Continental, observou uma prevalência de 25% de obstrução na espirometria, definido como um valor de VEMS/CVF inferior a 70%. Também se verificou que a maioria dos indivíduos desconhecia a relação entre a exposição ao fumo do tabaco e o risco de desenvolver DPOC. Foi ainda observada uma escassez de realização de espirometria numa população em que este deveria ser um exame de rotina (Reis Ferreira *et al.*, 2009).

O número de internamentos também é um indicador que expressa a crescente evolução do número de casos DPOC em Portugal, tendo-se verificado que esse número passou de 4.333 em 1994 para 9.143 em 2007 (Teles Araújo., 2008).

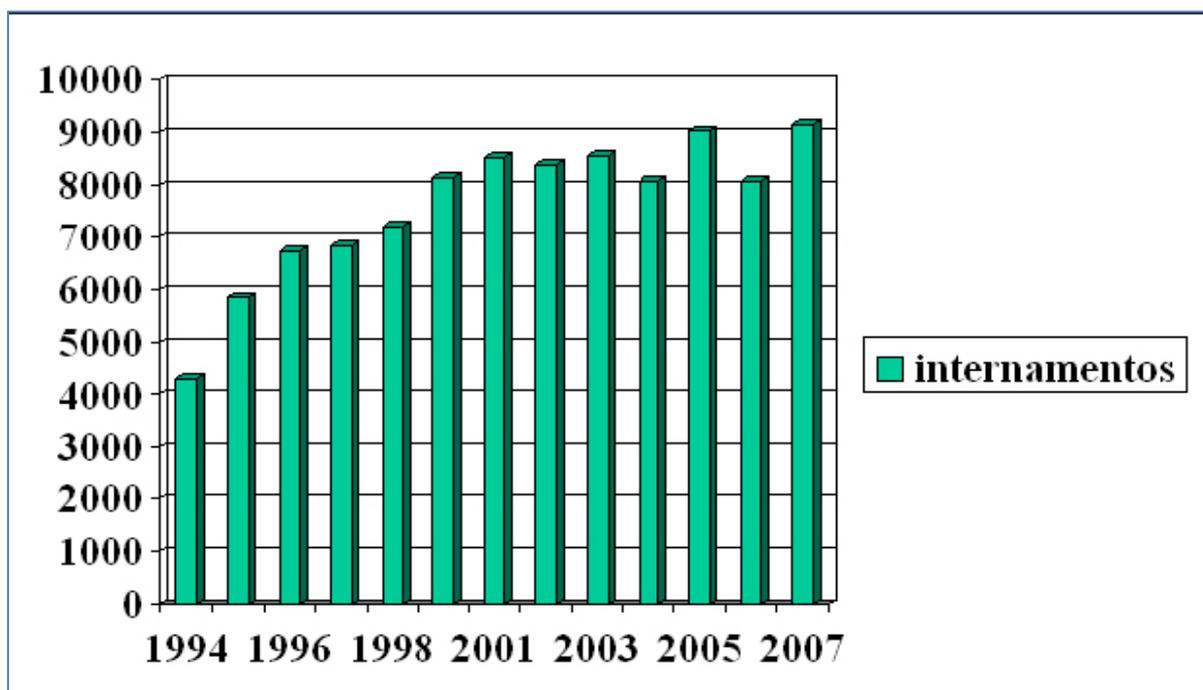


Figura 1. Internamentos por DPOC nos hospitais portugueses retirado de Teles de Araújo., 2008.

A 2ª doença respiratória que conduz a um maior número de internamentos e consequentemente mortes é a DPOC, apresentando nos doentes internados um valor significativo. No entanto, parece existir um maior controlo da doença, uma vez que, esta mortalidade tem vindo a decrescer, tendo passado de 8,7% em 2002 para 7,2% em 2007 (diminuição de 13,7%) (Teles Araújo., 2008) tal como se pode observar na figura 2.

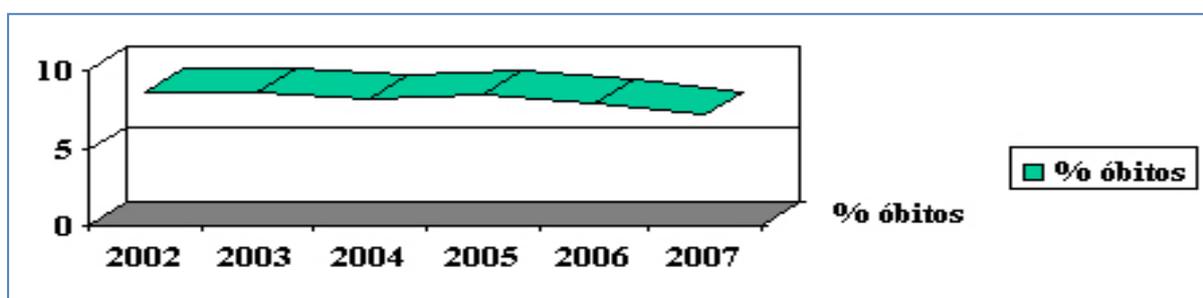


Figura 2. Mortalidade nos doentes internados por DPOC nos hospitais portugueses entre 2002 e 2007 retirado de Teles Araújo.,2008.

Relativamente à distribuição dos internamentos por DPOC, a maior incidência verifica-se nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Norte e Centro, relativamente ao Algarve e Alentejo conforme se detalha na tabela 2 (Teles Araújo., 2008)

	Número de casos		Casos/100.000 habitantes		Óbitos	
	2006	2007	2006	2007	2006	2007
Alentejo	365	341	50,0	44,2	35(9,1%)	----
Algarve	152	162	36,2	39,6	13(8,6%)	----
Lisboa e Vale do Tejo	2514	1993	94,4	108,0	211(8,4%)	----
Centro	2255	1993	94,4	83,0	160(7,1%)	----
Norte	2789	3684	74,6	98,0	208(7,5%)	----

**Tabela 2.** Internamentos por DPOC no Alentejo, Algarve, Lisboa e Vale do Tejo, região Centro e Norte, retirado de Teles de Araújo., 2008.

Estes resultados, encontram-se concordantes com dados do estudo ONSA (Observatório Nacional de Saúde), enquadrado no projecto Geofases, em que se observou uma semelhança na distribuição espacial em três distritos, nomeadamente Porto, Braga e Vila Real no que diz respeito às taxas de mortalidade e de internamento a nível de cada concelho (Teles de Araújo., 2008).

### Manifestações clínicas

O diagnóstico da DPOC baseia-se na suspeita clínica em pacientes que apresentam sintomas como tosse persistente, expectoração, dispneia e/ou história de exposição a factores de risco, principalmente ao fumo do tabaco. Os doentes que necessitam de cuidados médicos,

apresentam tosse persistente em 85%, dispneia em 70% e expectoração em 45% dos casos (Stephens *et al.*, 2008).

Relativamente à tosse, esta é geralmente produtiva, mais intensa no período da manhã e tem pouca relação com o quadro funcional (Rabe *et al.*, 2007).

A dispneia apresenta uma instalação gradual, ocorre mais frequentemente em doentes com mais de 40 anos e associa-se geralmente a uma obstrução moderada a grave do fluxo aéreo (Rabe *et al.*, 2007).

É de referir que não há uma relação linear entre os sintomas apresentados pelos doentes e o grau de obstrução do fluxo aéreo, uma vez que há doentes com limitação avançada deste fluxo e que são relativamente assintomáticos. Apenas 60% dos doentes com redução moderada do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS entre 50 a 80% do previsto) apresentavam sintomas, segundo o estudo *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III). Outras manifestações menos frequentes são: o edema nos membros inferiores, sensação de aperto no peito, os despertares nocturnos e a perda de peso (Stephens *et al.*, 2008).

Para avaliar o prognóstico da doença (Stephens *et al.*, 2008) o índice de BODE é o mais utilizado (Tabela 3).

Variáveis	0	1	2	3
VEMS	$\geq 65$	50-65	35-49	$\leq 35$
Distância feita em 6min	$\geq 350$	250-349	150-249	$\leq 149$
Dispneia MRC)	0 ou 1	2	3	4 ou 5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$>21$	$\leq 21$	-----	-----

**Tabela 3 - Índice BODE de Stephens *et al.*, 2008.** 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.

O índice BODE (B - *body mass* índice- índice de massa corporal, O- obstrução do fluxo aéreo, D- dispneia e E- capacidade de exercício físico, nomeadamente a caminhada durante 6 minutos) relaciona o VEMS e outras variáveis, de forma a avaliar de modo mais fidedigno, o risco de morte de um indivíduo com DPOC (Cote & Celli, 2009). A DPOC é assim mais grave nos doentes com pior função pulmonar, menor índice de massa corporal, maior dispneia e menor distância percorrida em 6 minutos. O seu valor varia de 0 a 10, e quanto maior a pontuação maior a mortalidade (Simone *et al.*, 2008).

Com a progressão da DPOC surge dispneia de esforço, como principal manifestação clínica, a qual é exacerbada com a realização das actividades diárias (Stephens *et al.*, 2008).

Grau	Nível de dispneia
1	O doente não tem dispneia senão perante a realização de uma actividade extenuante
2	Dispneia ao subir um plano inclinado
3	Caminha mais lentamente devido à dispneia; pára frequentemente para restabelecer os níveis de O <sub>2</sub>
4	Depois de caminhar 100m em terreno plano, pára para restabelecer os níveis de O <sub>2</sub>
5	O indivíduo não sai de casa porque tem noção que tem dificuldade em respirar; dispneia na realização de actividades diárias como vestir-se e despir-se.

**Tabela 4-** Graus de dispneia retirado de Stephens *et al.*, 2008.

Simultaneamente ao agravamento da obstrução do fluxo aéreo, há um aumento da frequência das exacerbações (episódios de agravamento da dispneia, tosse e expectoração, para além da variação diária normal). Assim sendo, os doentes começam a apresentar hipoxémia (Barnes & Celli, 2009), com conseqüente desenvolvimento de hipertensão pulmonar, que acaba por conduzir a *cor pulmonale*, agravante da progressão e prognóstico da doença.

### Fisiopatologia

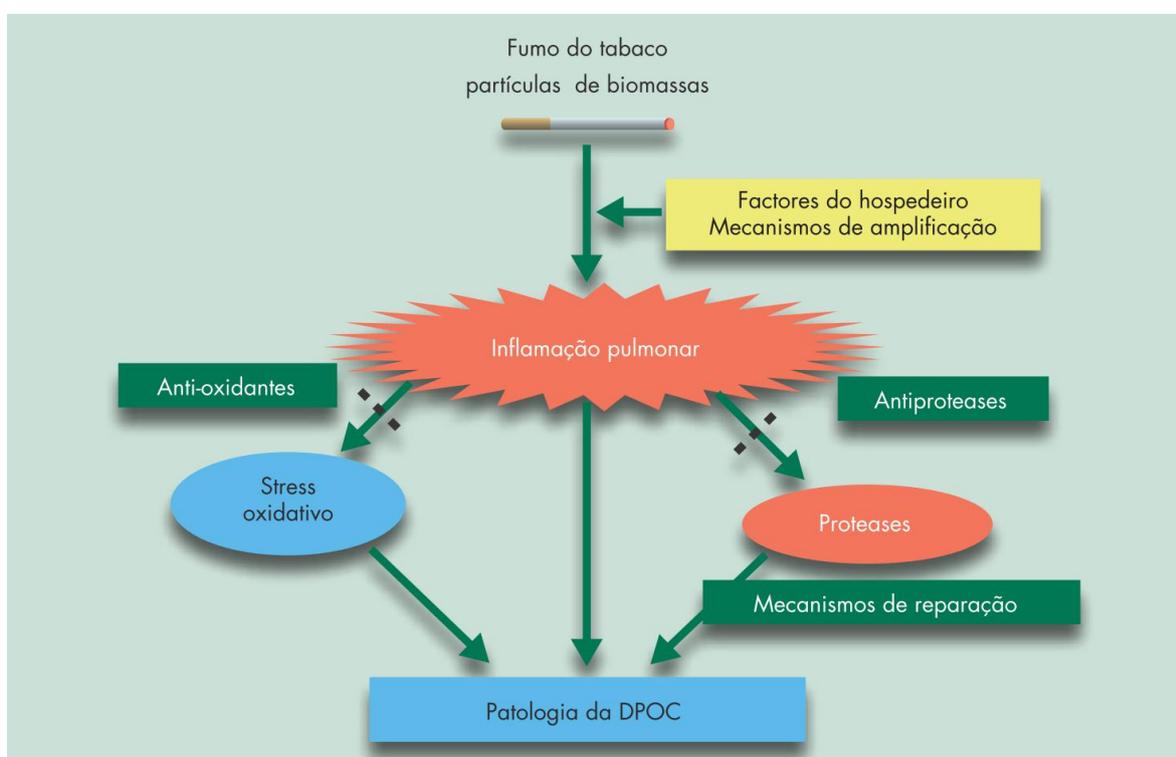
A fisiopatologia da DPOC é complexa e não está ainda completamente esclarecida.

As alterações características desta doença poder-se-ão localizar em diferentes compartimentos: na árvore brônquica, no parênquima pulmonar ou ambos (Hogg, 2004; Ley-Zaporozhan & van Beek, 2010). Ocorre, desta forma, um espessamento da parede brônquica

com deposição de tecido conjuntivo e uma destruição enfisematosa do parênquima pulmonar (Hogg, 2004).

### Alterações inflamatórias

O comprometimento pulmonar inerente à DPOC, resulta de um processo inflamatório crónico, que tem início previamente ao aparecimento dos sintomas e no qual existe uma complexa interacção entre células epiteliais e endoteliais do pulmão, neutrófilos, macrófagos e populações de linfócitos T CD8<sup>+</sup>, como se pode observar na figura 3.



**Figura 3-** Patogénese da DPOC retirado de Atlas de Pneumologia, SPP 2010.

As alterações celulares características deste processo inflamatório, que ocorre devido a amplificação da resposta inflamatória a irritantes crónicos como o tabaco e gases nocivos ou poluentes, são uma importante causa de neutrofilia e do aumento do número de linfócitos T CD8<sup>+</sup> (Gorska *et al.*, 2010).

São frequentemente observadas também a hiperplasia de células caliciformes, metaplasia escamosa, fibrose peribrônquica e hipertrofia do músculo liso (Cornwell *et al.*, 2010).

Relativamente ao componente celular inflamatório, os neutrófilos são células efectoras primárias, estão presentes na lavagem broncoalveolar (LBA) e expectoração dos doentes, correlacionando-se com a gravidade da doença. São recrutados para as vias aéreas por factores como a IL-8 e LTB-4, os quais, também se encontram elevados nas vias aéreas dos doentes com DPOC (Gorska *et al.*, 2010; Cornwell *et al.*, 2010).

Os linfócitos CD8<sup>+</sup> encontram-se também aumentados, no parênquima pulmonar e nas vias aéreas centrais e periféricas, estando o seu número relacionado com o grau de limitação do fluxo aéreo (Gorska *et al.*, 2010). Tsuda *et al.* (2009) demonstraram que o número de linfócitos T CD8<sup>+</sup> nas paredes das vias aéreas, é superior em indivíduos com DPOC fumadores do que ex-fumadores, sendo os linfócitos T CD8<sup>+</sup> causadores de lesão tecidular quer por actividade citolítica directa quer através da secreção de mediadores pró-inflamatórios.

Os macrófagos, desempenham um papel importante na iniciação do processo inflamatório, estão aumentados no parênquima pulmonar, LBA e expectoração de doentes com DPOC (Gorska *et al.*, 2010) e desempenham diversas funções como a destruição de células infectadas pelo agente patogénico, limpeza de detritos e corpos estranhos e são células apresentadoras de antígenos para o desenvolvimento de respostas imunes adquiridas (Cornwell *et al.*, 2010).

Relativamente às células dendríticas, foi já demonstrado que estas sofrem alterações da sua maturação, conduzindo à libertação de quimiocinas quando expostas ao fumo do tabaco *in vitro* (Gorska *et al.*, 2010). O seu papel em doentes com DPOC não está, no entanto, ainda

bem definido, parcialmente devido ao seu pequeno número no pulmão (Cornwell *et al.*, 2010).

É, ainda, de referir que os doentes com DPOC apresentam uma elevação das proteínas de fase aguda, nomeadamente, fibrinogénio, proteína amilóide sérica A e surfactante D bem como de citocinas nas análises sanguíneas (Barnes & Celli, 2009).

#### Alterações ventilatórias:

As mudanças fisiopatológicas que ocorrem na DPOC incluem também a hipersecreção de muco devido à libertação de proteínas, nomeadamente elastase dos neutrófilos e metaloproteinases da matriz (Gorska *et al.*, 2010), disfunção ciliar, limitação do fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar, alterações das trocas gasosas, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Stephens *et al.*, 2008).

A hiperinsuflação resultante desta doença, reduz a capacidade inspiratória máxima, com aumento do volume residual, mais evidente durante o exercício físico, resultando num aumento da dispneia (GOLD, 2011). Estes factores contribuem para a diminuição da capacidade contráctil dos músculos respiratórios.

Relativamente às trocas gasosas, a PaO<sub>2</sub> mantém-se geralmente normal até que o VEMS seja inferior a 50% do previsto, sendo que mesmo para valores inferiores a 50% de VEMS, a PaO<sub>2</sub> mantém-se normal se o indivíduo estiver em repouso. Os doentes com VEMS inferior a 25% poderão desenvolver *cor pulmonale* e insuficiência ventricular direita (Stephens *et al.*, 2008).

#### Alterações vasculares:

A hipertensão pulmonar pode desenvolver-se na fase tardia da DPOC. Ocorre devido à vasoconstrição das pequenas artérias pulmonares consequente à hiperplasia da íntima, com hipertrofia do músculo liso (GOLD, 2011). A destruição do leito capilar pulmonar devido ao

enfisema, também pode contribuir para o aumento da pressão arterial pulmonar. A manutenção da hipertensão pulmonar pode conduzir à hipertrofia do ventrículo direito e à falência cardíaca (GOLD, 2011).

A importância da doença vascular pulmonar no doente com DPOC é reconhecida há muito (Washko *et al.*, 2010). Em 1972, após a realização por Burrows e colaboradores de um cateterismo cardíaco direito a 50 indivíduos com DPOC grave, estes chegaram à conclusão que 26% tinham uma pressão média da artéria pulmonar superior a 26 mmHg. Além desta hipertensão pulmonar e consequentemente a dispneia de esforço que se desenvolvia nestes doentes, também a presença de doença vascular pulmonar é um factor determinante de mau prognóstico da sua sobrevivência (Washko *et al.*, 2010).

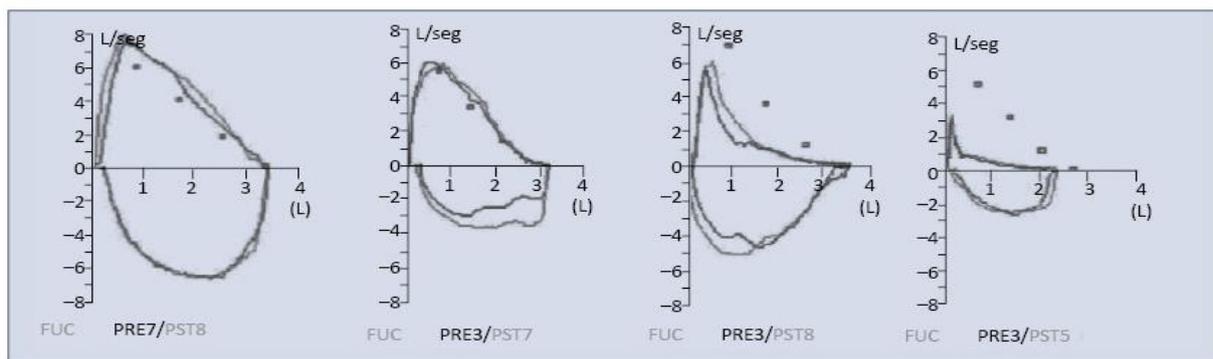
### Métodos de diagnóstico

#### Introdução

A associação inconsistente entre a função pulmonar e as manifestações da DPOC levou a um interesse crescente no desenvolvimento de novos métodos para o diagnóstico e classificação.

Actualmente, a espirometria é o método *gold standard* para o diagnóstico e estadiamento da DPOC, visto ser um método não invasivo, objectivo e reproduzível, de medição da obstrução ao fluxo aéreo (Barnes *et al.*, 2011).

Para a realização da espirometria, o doente deve estar em posição de sentado e respirar para um bucal conectado ao espirómetro. Como nenhum volume de ar deve ser desperdiçado, o doente deverá usar uma pinça no nariz. Os resultados devem ser expressos em gráficos de volume/tempo e gráficos de débito/volume, tal como é apresentado na figura 4 (Carlos Pereira., 2002).



**Figura 4-** Evolução da curva débito/volume nos vários estadios da DPOC retirado de Atlas de Pneumologia SPP, 2010.

Na curva débito/volume pode-se observar que o fluxo é máximo logo na expiração inicial, com posterior diminuição do mesmo à medida que o volume pulmonar se aproxima do volume residual. Os fluxos no início da expiração, próximos do débito expiratório máximo (DEM), representam a porção esforço-dependente da curva, uma vez que podem ser aumentados com maior esforço por parte do doente. Os fluxos são máximos após a expiração dos primeiros 30% da CVF após um esforço expiratório moderado. Este segmento da curva designa-se por porção relativamente independente do esforço. (Carlos Pereira., 2002).

Para além da espirometria, outros exames têm apresentado um interesse crescente no diagnóstico e estadiamento da DPOC. São eles, a radiografia do tórax, TC do tórax, gasometria arterial, ressonância magnética com hélio hiperpolarizado, doseamento da alfa 1 anti-tripsina e ainda questionários realizados a populações.

#### Métodos clássicos de diagnóstico

Em 1959 propunha-se que um doente com DPOC era portador de enfisema bem como de bronquite crónica (Ciba Guest Symposium, 1959) e até casos de asma que apresentavam irreversibilidade ao broncodilatador, o que sabemos que não ser inteiramente aceite, actualmente.

Em 1959, a palavra enfisema era utilizada para designar vários estados mórbidos do pulmão, o que resultava num desentendimento entre os investigadores que trabalham nos diferentes ramos da medicina, considerando-se a existência de vários tipos de enfisema, nomeadamente o enfisema irregular, panacinar (utilizado, também, actualmente), generalizado, focal e vesicular (Ciba Guest Symposium, 1959).

O enfisema irregular, descrevia aquele que se caracteriza por dilatação e destruição dos espaços aéreos não uniformemente, nem afecta apenas uma secção dos acinos. O enfisema generalizado afecta todo o pulmão e o focal, como o próprio nome indica, afecta predominantemente os bronquíolos respiratórios (Ciba Guest Symposium, 1959).

Já o enfisema vesicular foi introduzido por Laennec para designar os diversos tipos de enfisema intersticial (Ciba Guest Symposium, 1959).

No que diz respeito à bronquite crónica, considerava-se que um doente com esta mesma patologia tinha DPOC, uma vez que há secreção excessiva ou recorrente de muco na árvore brônquica bem como tosse crónica, durante pelo menos, três meses em dois anos consecutivos depois de serem excluídas outras possíveis causas expectoratória crónica (Ciba Guest Symposium, 1959).

Embora a DPOC e a asma tenham patogénese e fisiopatologia diferentes, uma asma grave apresenta na espirometria um padrão ventilatório de obstrução irreversível do fluxo aéreo. Desta forma, a asma prolongada também era englobada na definição de DPOC (Ciba Guest Symposium, 1959).

Relativamente a exames complementares de diagnóstico para avaliação da DPOC, em comparação com os que são realizados actualmente, não ocorreu grande evolução. Apenas houve uma maior exploração dos mesmos, (Siafakas *et al.*,1995) começando-se a utilizar os

que eram mais indicados, pois após uma análise cuidadosa das técnicas de avaliação da função pulmonar decidiu-se recomendar um conjunto de testes essenciais, que devem ser realizados em centros com profissionais experientes e conscientes dos avanços no diagnóstico e conhecimento das doenças pulmonares crónicas (Ciba Guest Symposium, 1959).

Em 1959 a espirometria não era o exame standard de diagnóstico da DPOC. Realizava-se a avaliação da difusão alvéolo-capilar e eram utilizados testes de avaliação da função pulmonar utilizando-se para isso um pletismógrafo corporal, com o qual se realizava a subdivisão do volume pulmonar, medição da compliance e da resistência das vias aéreas e, ainda, avaliação da resposta ventilatória à inalação de oxigénio por meio da espirometria (Ciba Guest Symposium, 1959).

#### Métodos actuais de diagnóstico

##### ❖ Espirometria

Como já referido, a espirometria é uma forma padronizada e objectiva de medir a obstrução do fluxo aéreo, sendo amplamente reconhecida como um exame essencial no diagnóstico e estadiamento da DPOC.

O Programa Nacional de Educação da Saúde (NLHEP) dos EUA, recomenda 4 tipos de espirómetros adequados ao uso no ambulatório, que são confiáveis, precisos e acessíveis. Esta lista, está disponível no site deste organismo, assim como as ligações aos respectivos fabricantes (Barnes *et al.*,2011).

Em 2000, num estudo realizado por Arne *et al*, verificou-se que 77% dos centros de cuidados primários Suecos tinham ao seu dispor espirómetros, tendo este número aumentado para 93% em 2005 segundo um outro estudo dos mesmos autores realizado em 2009 (Arne *et al.*, 2009).

Foi realizado um estudo por Arne *et al* em 2009, no Oeste da Suécia com o objectivo de avaliar a utilização de espirometria pelos médicos assistentes nos doentes com DPOC. Concluiu-se que mais de 70% com esse diagnóstico, não tinham efectuado espirometria. Esses mesmos resultados foram encontrados em estudos realizados em Itália (Arne *et al.*, 2009).

A espirometria não consegue diferenciar as várias etiologias da DPOC, e como tal é um exame com grande limitação para a investigação desta doença. Contudo, a espirometria é utilizada na triagem diagnóstica de numerosos grupos de indivíduos fumadores. Existe também um interesse de longa data na imagiologia torácica e o seu papel na caracterização *in vivo* da doença pulmonar relacionada com o tabagismo (Washko *et al.*, 2010).

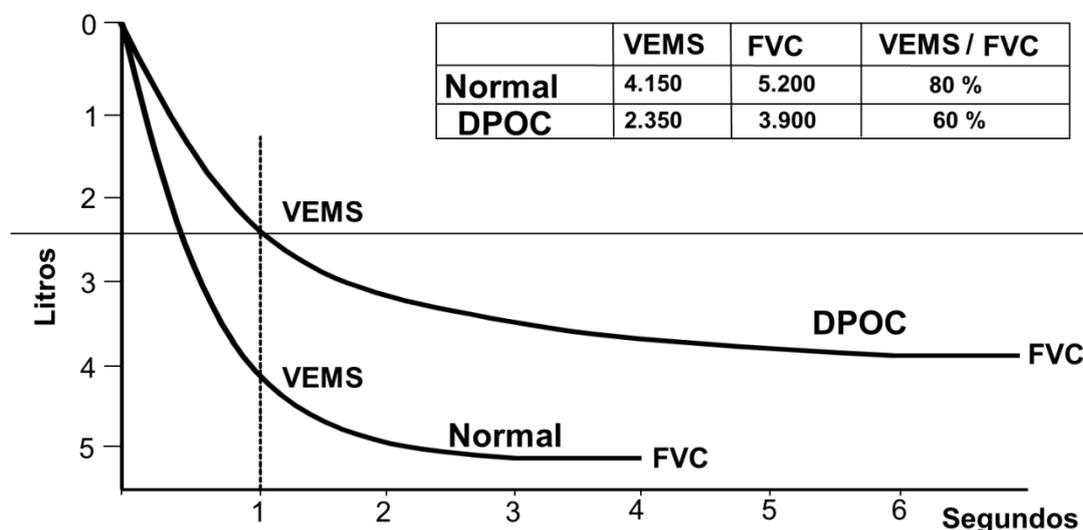
Segundo *The International Primary Care Respiratory Group* (IPCRG), todos os doentes com mais de 35 anos, fumadores, com sintomas respiratórios e com factores de risco, como exposição ao fumo do tabaco devem realizar espirometria (Price *e tal.*, 2011).

O espirograma, actualmente, amplamente usado foi descrito pela primeira vez em por John Hutchinson no século XIX. Para o realizar, o doente inspira o máximo de ar correspondente à capacidade pulmonar total e posteriormente expira o volume máximo que lhe é possível (MacIntyre., 2009).

O volume máximo foi definido por Hutchinson de capacidade vital (CV) (MacIntyre., 2009).

As principais características da DPOC são funcionais, ou seja baseadas na relação VEMS/CVF (MacIntyre., 2009), figura 5. O VEMS é o máximo de volume de ar que um indivíduo pode expirar no primeiro segundo de expiração forçada, após inspiração máxima. A CVF é o volume máximo total de ar que um paciente pode expirar após uma inspiração máxima. Uma relação VEMS/CVF após prova broncodilatadora inferior a 70% associado a

um VEMS inferior a 80% do valor previsto é diagnóstica de limitação do fluxo aéreo e no contexto clínico sugere DPOC clinicamente significativa (Vollmer *et al.*, 2009).



**Figura 5-** Espirometria de um indivíduo normal e de um doente com DPOC adaptado de GOLD 2011.

Recentemente, foi realizado um estudo entre a administração da cidade de Copenhaga, *Bispebjerg University Hospital* e os médicos de família da área local de forma a conhecer se o uso de questionários e adequado para um rastreio e consequente realização de espirometria (Lyngs *et al.*, 2010).

Todos os indivíduos com 65 ou mais anos registados num dos 56 centros de saúde foram seleccionados para o estudo. Estes receberam um pequeno questionário, destinado a identificar indivíduos com factores de risco para a DPOC. Nos referidos questionários, os indivíduos indicaram quer os seus hábitos tabágicos, quer eventuais sintomas sugestivos de DPOC. Os médicos de família participantes foram solicitados a convidar os indivíduos em situação de risco para a realização de uma espirometria (Lyngs *et al.*, 2010). Este estudo ainda se encontra em curso, não se podendo tirar ilações se é possível através de um simples questionário se possa realizar um *screening* adequados destes doentes.

O organograma do estudo encontra-se na na figura 6.

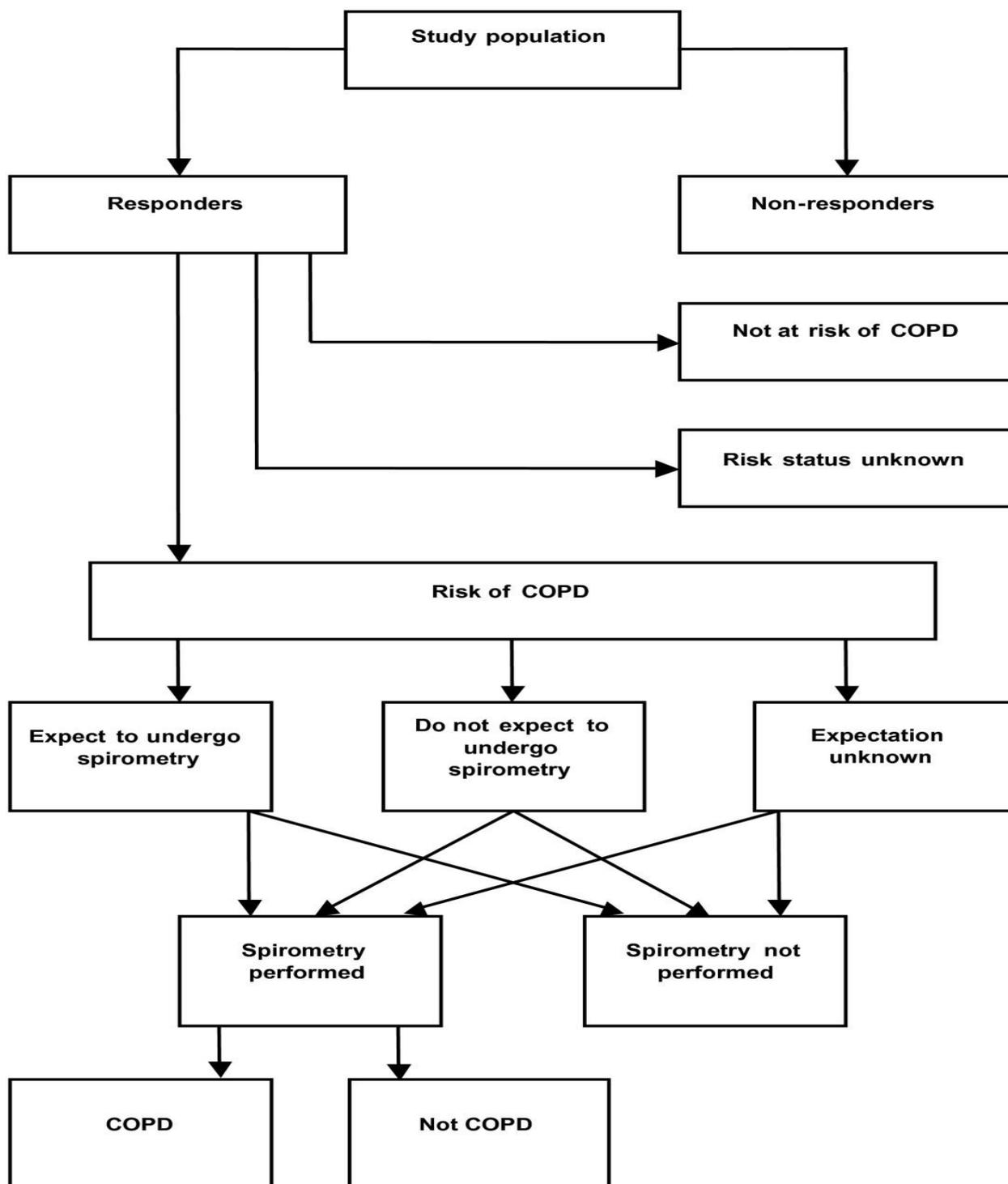


Figura 6- Organograma do estudo retirado de Lyngs *et al.*, 2010.

Para incentivar a avaliação da função respiratória com o uso da espirometria, têm-se realizado campanhas educacionais dirigidas aos doentes bem como aos prestadores e decisores de cuidados de saúde. Contudo, o impacto destas campanhas de sensibilização é ainda desconhecido. Também é desconhecido se os prestadores de cuidados de saúde estão a aumentar o uso da espirometria com base nestas campanhas (Price *et al.*, 2010).

A DPOC é classificada em quatro estadios de gravidade segundo o GOLD com base na espirometria.

Estadio	Espirometria
I- Ligeiro	VEMS/CVF <70% VEMS $\geq$ 80% do previsto
II- Moderado	VEMS/CVF <70% 50% $\leq$ VEMS <80% do previsto
III- Grave	VEMS/CVF <70% 30% $\leq$ VEMS <50% do previsto
IV- Muito grave	VEMS/CVF <70% VEMS <30% do previsto;

**Tabela 5-** Estadios da DPOC retirado de GOLD, 2011.

Como se encontra representado no quadro acima, a Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (GOLD), especifica quatro estadios da DPOC, com base no VEMS medido por espirometria.

Tendo como base estes quatro estádios e a avaliação clínica, foram designados 4 grupos de doentes nomeadamente o grupo A, B, C e D, de modo a que estes doentes, de acordo com as suas manifestações clínicas, resultados espirométricos e risco de exacerbações, sejam abordados com o tratamento o mais eficaz possível.

- ❖ **Grupo A – baixo risco, menos sintomas:** Tipicamente encontram-se neste grupo todos os doentes GOLD 1 ou GOLD 2 (limitação do fluxo aéreo ligeiro ou moderado) e/ou 0-1 exacerbações/ano e grau de mMRC de 0-1 ou um score CAT < 10
- ❖ **Grupo B – baixo risco, mais sintomas:** Os doentes incluídos neste grupo são tipicamente GOLD 1 ou 2 (limitação do fluxo aéreo ligeiro ou moderado) e/ou 0-1 exacerbação/ano e grau de mMRC  $\geq 2$  or um score CAT  $\geq 10$
- ❖ **Grupo C – alto risco, menos sintomas:** Classificam-se como fazendo parte do grupo C todos os doentes GOLD 3 ou 4 (limitação do fluxo aéreo severo ou muito severo) e/ou  $\geq 2$  exacerbações/ano e grau de mMRC de 0-1 ou um score CAT < 10.
- ❖ **Grupo D – alto risco, mais sintomas:** Fazem parte deste grupo todos os doentes GOLD 3 ou GOLD 4 (limitação do fluxo aéreo severo ou muito severo) e/ou  $\geq 2$  exacerbações/ano e grau de mMRC  $\geq 2$  ou um score CAT  $\geq 10$ .

Assim poder-se-á concluir que, não basta ter equipamento (espirómetros), nos cuidados de saúde primários, se os mesmos não forem usados, se não tiverem qualidade segundo o que se preconiza nas guidelines para que seja feito um bom screening dos doentes.

#### Outros exames complementares de diagnóstico

Os métodos complementares de diagnóstico, actualmente utilizados permitem-nos ter uma visão mais pormenorizada da estrutura pulmonar e um melhor conhecimento dos mecanismos

que estão na base da doença, os quais antigamente estavam disponíveis apenas em necropsia (Ley- Zaporozhan *et al.*, 2008).

Os desenvolvimentos a nível da imagiologia podem permitir a capacidade de definir subconjuntos homogéneos de indivíduos com DPOC, e eventualmente a definição de biomarcadores de progressão da doença em vez de apenas nos focalizarmos no declínio do VEMS (Veezhinathan *et al.*, 2007). As técnicas de imagem utilizadas vão desde as mais simples como a radiografia do tórax e a tomografia computadorizada até às mais avançadas, como a tomografia de coerência óptica (TCO) e a ressonância magnética (RM) (Coxson *et al.*, 2009).

Embora a radiografia do tórax se encontra universalmente disponível, esta não tem sensibilidade na detecção do enfisema subjacente à DPOC, não sendo também geralmente passível de análise objectiva (Washko *et al.*, 2010).

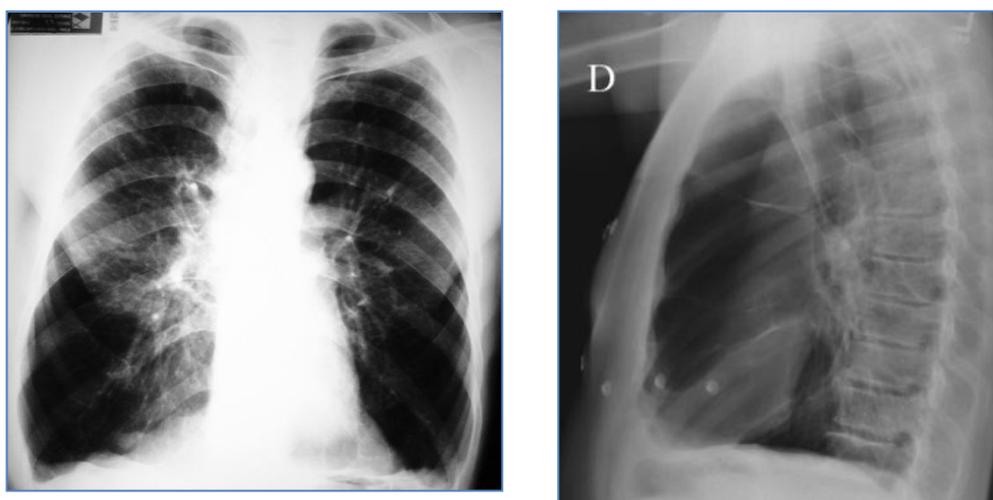
A tomografia computadorizada tornou-se o exame complementar padrão para o estudo da doença pulmonar incluindo DPOC, pois permite avaliar a presença e extensão do enfisema, doença das vias aéreas, e mais recentemente a associação entre a destruição da componente vascular do pulmão e o aparecimento dos sintomas (Washko *et al.*, 2010). Contudo a utilização de radiação ionizante é um factor de preocupação, quer para os doentes, quer para os prestadores de cuidados (Coxson *et al.*, 2009).

#### ❖ Radiografia do Tórax

A realização de uma radiografia do tórax em incidência pósterio-anterior (PA) e de perfil é um procedimento de rotina para a avaliação clínica do doente com DPOC. Este exame é barato, acessível e expõe o doente a uma quantidade mínima de radiação (Washko *et al.*, 2010).

Existem vários critérios, através dos quais se pode inferir a presença de enfisema pulmonar (Washko *et al.*, 2010). Assim, na incidência PA pode visualizar-se um aumento da hipertransparência das bases dos campos pulmonares, achatamento de ambas as bases dos diafragmas, alargamento dos espaços intercostais, estreitamento e verticalização da silhueta cardíaca (coração em gota) e na incidência de perfil, aumento do espaço retro-esternal (Washko *et al.*, 2010) *vide* figura 6.

Apesar destes critérios a radiografia do tórax é um método impreciso de diagnóstico da DPOC e dá-nos escassa informação, no que concerne à presença de insuflação, espessamento das paredes brônquicas e associação a patologia cardíaca (Coxson *et al.*, 2009).



**Figura 6.** Radiografias do tórax em incidências postero-anterior (PA) e perfil esquerdo (PE), mostrando hipertransparência das bases pulmonares, rectilinição de ambas as cúpulas diafragmáticas e coração em gota. No perfil observa-se ainda um aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e do espaço retro-esternal. Retirado de Washko *et al.*, 2010.

#### ❖ Tomografia Computorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite a visualização da estrutura pulmonar. Contudo, actualmente só deve ser efectuada quando há suspeita de bolhas, indicação para correcção cirúrgica destas, ou indicação para cirurgia redutora de volume (Jardim *et al.*, 2001).

Este exame complementar de diagnóstico tem sido cada vez mais utilizado uma vez que permite analisar estruturas que se sobrepõem aos campos pulmonares, permitindo uma melhor visualização dos mesmos, com a vantagem de ter uma alta resolução espacial. (Coxson *et al.*, 2009).

### Desvantagens

Apesar da tomografia computadorizada ser eficaz na análise da estrutura do pulmão, existem várias limitações técnicas na sua utilização em pacientes com DPOC. A primeira diz respeito à falta de padrões no fabrico e aquisição da TC e nos protocolos para a reconstrução de scanners de diferentes marcas (Washko *et al.*, 2010). Uma segunda limitação diz respeito ao poder de resolução imposta pelo protocolo de imagem clínica. Desta forma, todas as estruturas com dimensão inferior a 2 pixels não apresentam uma resolução bem definida (Washko *et al.*, 2010).

Para além do que já foi referido, na TC o indivíduo está ainda exposto a uma significativa quantidade de radiação (Coxson *et al.*, 2009).

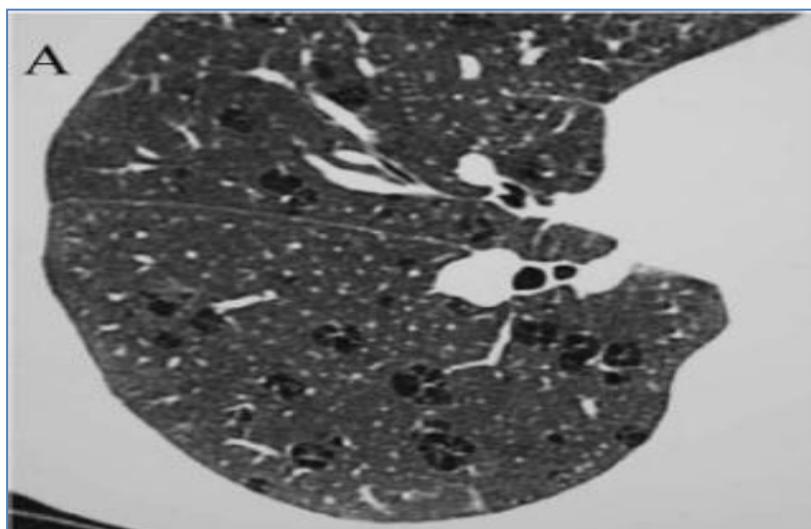
### Vantagens:

Apesar destas limitações, a TC apresenta vantagens, que se revestem de grande importância e que fundamentam a sua utilização na prática clínica.

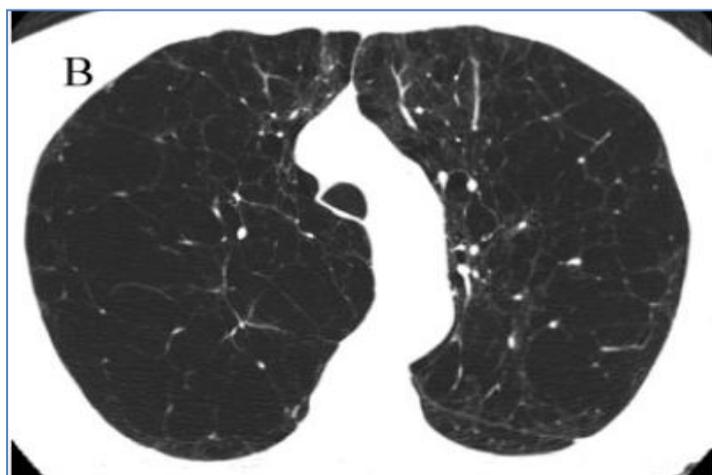
A realização da TC ajuda os clínicos a conseguirem adequar cada vez melhor a terapêutica a cada doente, uma vez que, permite determinar a predominância regional da doença (Coxson *et al.*, 2009). Estudos clínicos, efectuados com o objectivo de avaliar a história natural, patogénese e posterior resposta terapêutica dos doentes a novos fármacos demonstram a relevância da TC (Coxson *et al.*, 2009).

A partir da TC são observados a justaposição de vasos pulmonares, as vias aéreas e septos lobulares (Ley- Zaporozhan *et al.*, 2009). Os cortes finos contíguos (1mm) obtidos com scanners multidetectores permitem a reformatação da imagem em vários planos e facilitam a realização de estimativas precisas de medição do volume de um lobo individualmente (Coxson *et al.*, 2009).

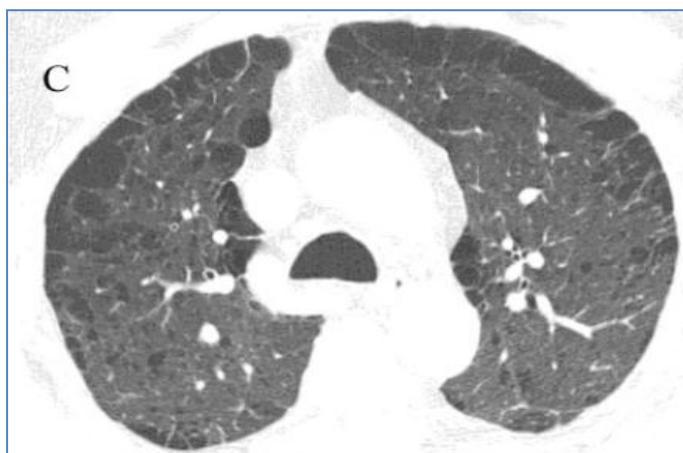
Na TC, o enfisema é facilmente distinguível do parênquima normal pelo seu baixo valor de atenuação quando comparado com o tecido adjacente (Ley- Zaporozhan *et al.*, 2009). São descritos quatro tipos de enfisema: centrolobular, panlobular, paraseptal e cicatricial, cada um deles com diferentes apresentações tomográficas e distribuição anatómica. O enfisema centrolobular (Figura 7) caracteriza-se pela destruição da porção central do lóbulo pulmonar (Washko *et al.*, 2010) e tem localização predominante aos ápices pulmonares. Apresenta-se com estruturas arredondadas, não delimitadas e em grande número, sendo um enfisema típico dos fumadores como se pode observar na figura 13 (Bruno *et al.*, 2009). O enfisema panlobular (Figura 8) é caracterizado pela destruição total e uniforme do lóbulo pulmonar (Washko *et al.*, 2010) O enfisema paraseptal (Figura 9) está enquadrado numa das formas de enfisema panlobular. Encontra-se, normalmente localizado adjacente à superfície pleural, a nível do parênquima pulmonar (Washko *et al.*, 2010). Este enfisema apresenta-se como formações bolhosas justapleurais ou localizados na continuidade dos septos interlobulares (Bruno *et al.*, 2009). O enfisema cicatricial (Figura 10) não tem relevância na DPOC, uma vez que é resultante de um processo destrutivo e fibrolítico pulmonar secundário a uma agressão anterior e representa funcionalmente um processo restritivo.



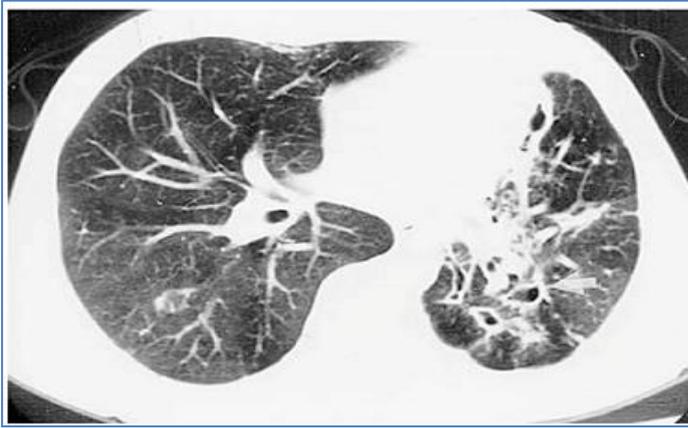
**Figura 7-** Enfisema centrolobular retirado de Washko *et al.*, 2010.



**Figura 8.** Enfisema panlobular retirado de Washko *et al.*, 2010.



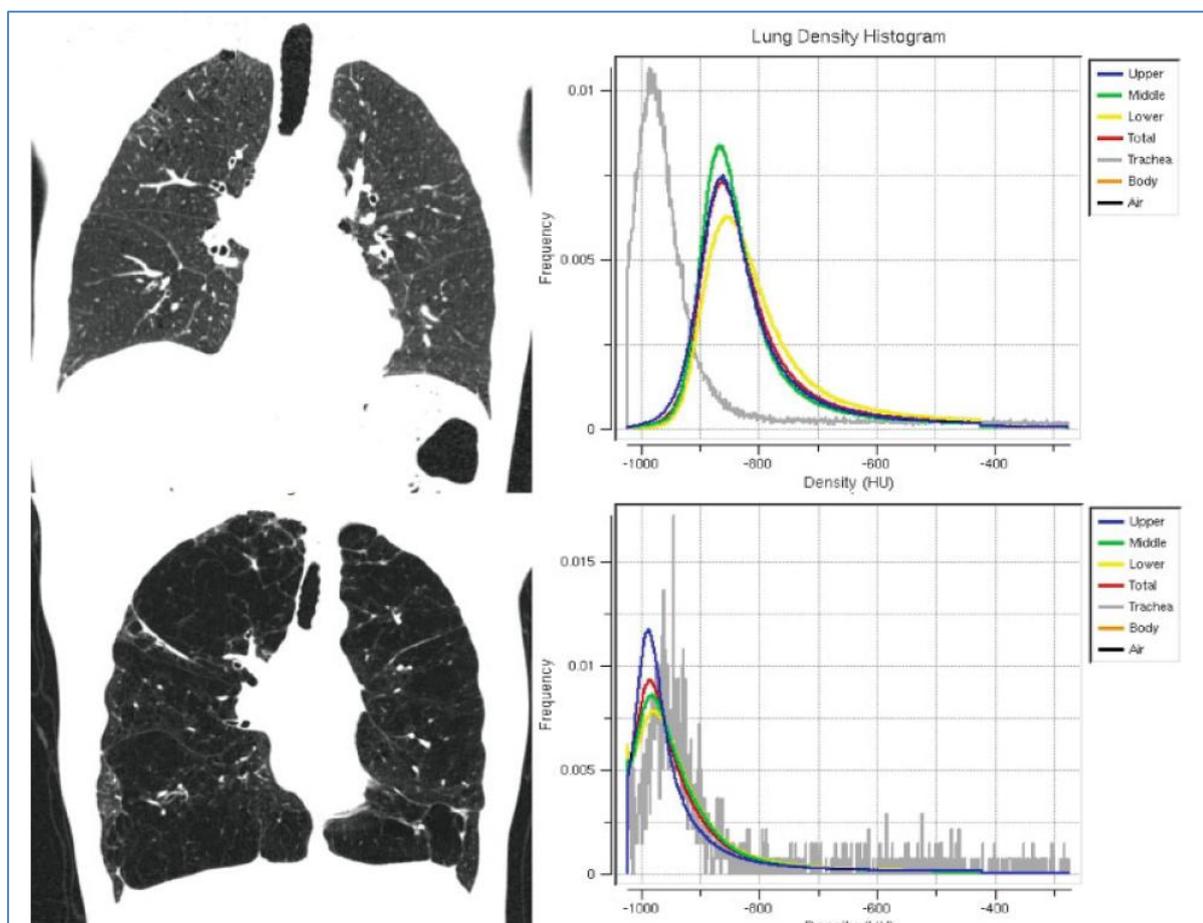
**Figura 9.** Enfisema paraseptal retirado de Washko *et al.*, 2010.



**Figura 10-** Enfisema cicatricial retirado de Bruno *et al.*, 2009.

O aparelho de TC é um densitómetro, que conforme a densidade do tecido em estudo nos fornece um brilho ou atenuação de cada pixel. As densidades variam entre -1000 HU (ar) a +1000 HU (osso), embora os limites possam variar com base na marca do aparelho, e são expressas em unidades de Hounsfield (UH) (Mashko *et al.*, 2010).

Assim, pode-se gerar um histograma da distribuição de densidades do tecido pulmonar, onde cada ponto é definido pelo valor de UH (Figura 11).



**Figura 11** – Histogramas de densidade nas 3 regiões do pulmão (superior, médio e inferior) no doente com enfisema ligeiro (1º histograma) e com enfisema grave (2º histograma) retirado de Washko *et al.*, 2010.

Estes métodos de análise da densidade pulmonar foram criados há cerca de 30 anos. Contudo este método não é totalmente fiável, visto que a densidade pulmonar poderá variar devido a diversos factores nomeadamente o volume pulmonar em que a tomografia foi obtida bem como o protocolo utilizado para adquirir e reconstruir as imagens (Mashko *et al.*, 2010).

Os fumadores têm como principal local de obstrução do fluxo aéreo, as vias aéreas periféricas de pequeno tamanho (Mashko *et al.*, 2010).

Embora não sejam visíveis na TC, recentes investigações demonstraram que ao observarmos a morfologia cartilaginosa das vias aéreas centrais podemos inferir sobre o processo de remodelação distal (Mashko *et al.*, 2010).

Assim, tendo como base a TC, podemos afirmar que o doente apresenta alterações nas vias aéreas quando é observado um espessamento mural com invasão do lúmen. Contudo, a relação que esta característica das vias aéreas tem com as exacerbações agudas da DPOC é actualmente indefinida (Ley- Zaporozhan *et al.*, 2009).

Com uma única inspiração, a TC consegue fornecer imagens estruturais pormenorizadas das vias aéreas com elevada resolução (Washko *et al.*, 2010).

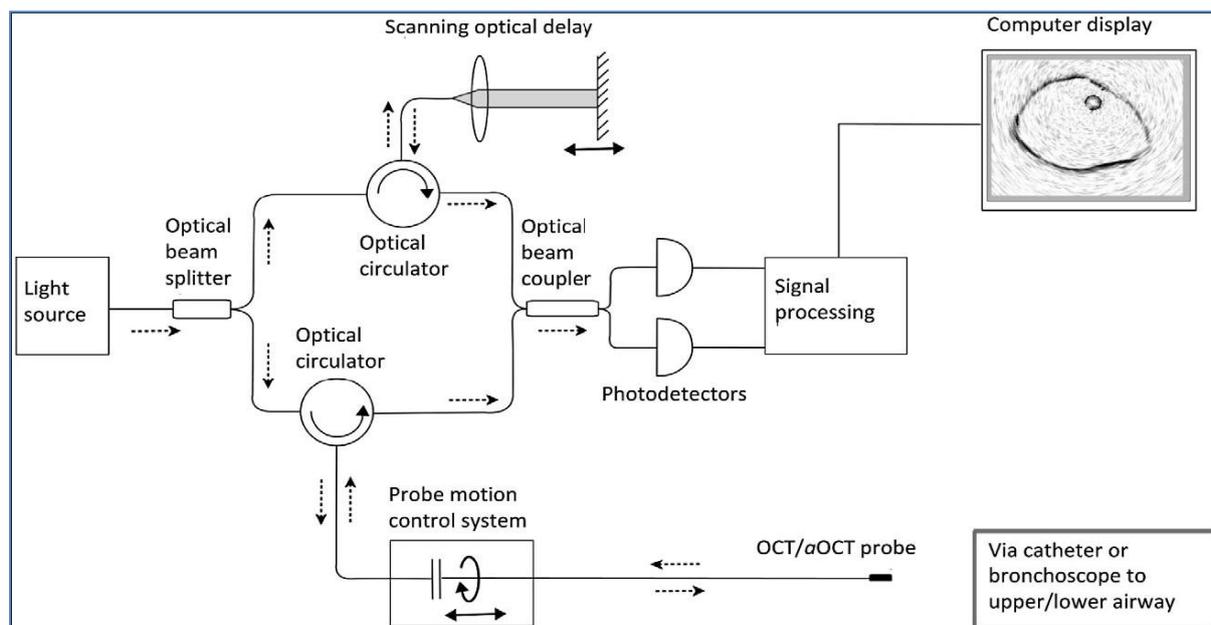
Quando as imagens que nos são fornecidas pela TC são obtidas pela expiração (tomografia computadorizada expiratória), em indivíduos com obstrução do fluxo aéreo na fase expiratória, é possível observar um padrão de atenuação em mosaico no lóbulo pulmonar secundário (Washko *et al.*, 2010). A observação deste padrão é uma descoberta recente (Washko *et al.*, 2010) *vide* figura 12.



**Figura 12** – A/ B: Imagem de tomografia no plano coronal e axial numa inspiração. Em C/D observa-se uma imagem de tomografia computadorizada, nos mesmos planos, mas em expiração. Nas imagens obtidas na fase expiratória, observa-se o padrão em mosaico retirada de Washko *et al.*, 2010.

#### ❖ Tomografia de Coerência Óptica

A tomografia de coerência óptica (TCO) é uma técnica nova que pode fornecer informações detalhadas de estruturas a uma profundidade de vários milímetros com uma resolução de menos de 5 micrómetros, tendo sido desenvolvida no início de 1990 para aplicações oftálmicas.



**Figura 13-** Representação esquemática dos princípios básicos de funcionamento da TCO retirada de Coxson *et al.*, 2011.

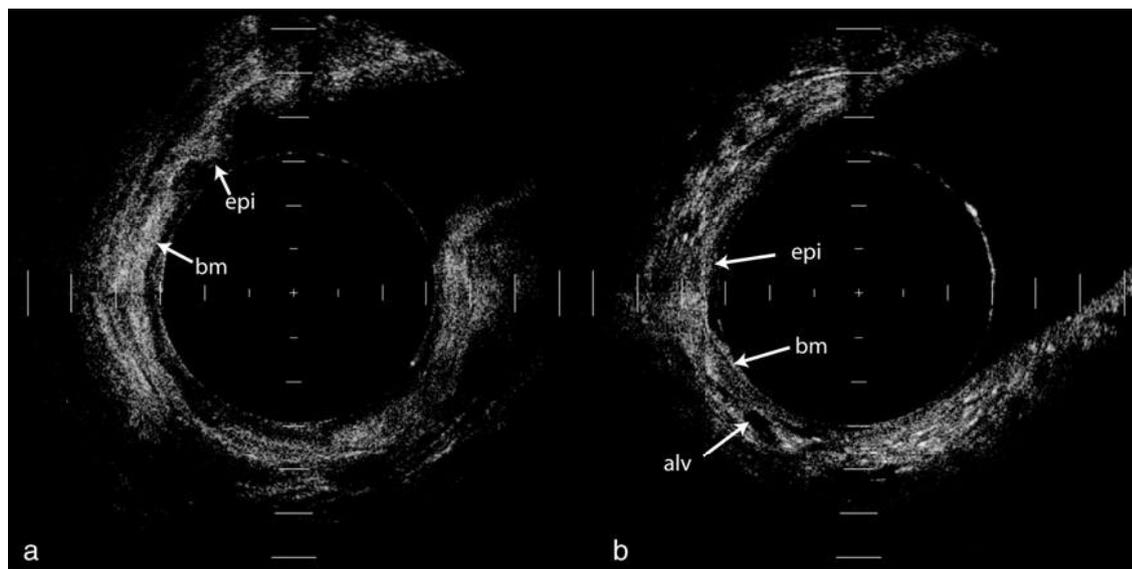
A TCO, funciona de forma semelhante aos ultra-sons, em que um tecido ou região de interesse é exposto a um sinal, mas ao contrário de utilizar ondas sonoras (Coxson *et al.*, 2011), usa radiação infravermelha, que devido ao seu elevado comprimento de onda penetra melhor nos tecidos. Os sinais reflectidos são reconstruídos para gerar uma imagem (Coxson *et al.*, 2009) pela esferometria óptica (Coxson *et al.*, 2011).

Como se pode observar na figura 13, através de um catéter de fibra óptica, a TCO dirige metade da luz em direcção à superfície do tecido, enquanto a outra metade é dirigida a um espelho em movimento. A luz reflectida a partir destas fontes, é capturada por um detector. As diferentes camadas de tecido têm densidades e composição diferentes e como tal, produzem padrões de imagem distintos (Washko *et al.*, 2010).

#### Vantagens:

A TCO é bem tolerada e segura para os doentes. A sua fonte de emissão de luz infravermelha, não foi associada a efeitos adversos nos doentes (Washko *et al.*, 2010). A aplicação desta técnica permite que os clínicos tenham uma nova abordagem e um melhor

conhecimento sobre a remodelação mural das vias aéreas nos doentes com DPOC (Coxson *et al.*, 2009). Como se observa na figura 14, é facilmente obtida uma imagem dos segmentos proximais e distais das vias aéreas, na qual se visualiza a camada epitelial e a membrana basal (a) bem como os alvéolos (b).



**Figura 14-** Visualização dos segmentos proximais e distais das vias aéreas obtidos por TCO retirado de Coxson *et al.*, 2011.

A TCO é reconhecida como uma modalidade de imagem mais sensível para avaliar a evolução da doença (Coxson *et al.*, 2009) e quando associada com a realização de Doppler permitirá avaliar, objectivamente, a microcirculação pulmonar (Washko *et al.*, 2010) num eventual futuro.

A TCO uma vez que apresenta uma maior capacidade de resolução e não necessita de radiação ionizante (Coxson *et al.*, 2009), é vantajosa relativamente à ressonância magnética e à tomografia computadorizada, pois permite-nos obter imagens de vias aéreas de dimensões inferiores a 2mm (Coxson *et al.*, 2011). Esta vantagem favorece uma maior intervenção terapêutica, visto dar-nos uma maior resolução histológica (Coxson *et al.*, 2011). A TCO

também detecta lesões displásicas ou lesões cancerosas na fase inicial de evolução não visualizadas quer pelo TC ou broncoscopia (Coxson *et al.*, 2011).

Para além do que já foi referido, a TCO apresenta vantagens no que diz respeito à microscopia confocal, uma vez que ao penetrar nos tecidos 3 vezes mais, não é necessário haver contacto entre o aparelho e o tecido em questão, sendo também menos susceptível aos movimentos cardíacos e respiratórios (Coxson *et al.*, 2009).

Sem que necessite de existir atrofia tecidular ou outros resultados associados à biopsia e ao processamento de tecidos, a TCO tem vantagens relativamente à histologia convencional, ao permitir a visualização de estruturas celulares *in vivo* (Coxson *et al.*, 2011).

#### Desvantagens:

Para que a TCO seja devidamente utilizada é necessária a realização de uma broncoscopia (Coxson *et al.*, 2009) e desta forma é considerada como uma técnica invasiva (Coxson *et al.*, 2011). Por outro lado, a qualidade da imagem depende da existência e intensidade das secreções nas vias aéreas (Coxson *et al.*, 2011).

#### ❖ Ressonância Magnética

A ressonância magnética necessita de um campo magnético externo para alinhar a magnetização nuclear dos átomos de hidrogénio ao nível da estrutura a estudar, não requerendo exposição a radiação ionizante, tal como a TC (Washko *et al.*, 2010).

O comportamento desses átomos é detectado pelo dispositivo e de seguida é reconstruído de forma a gerar-se uma imagem. Contudo, muitas vezes pela existência de muitas interfaces, vai criar alterações no campo magnético, designadas por artefactos de susceptibilidade o que diminui em grande proporção o sinal gerado (Washko *et al.*, 2010).

Por isso, a RM é difícil de aplicar no estudo da DPOC, uma vez que no pulmão existe uma quantidade baixa de átomos de hidrogénio, logo o sinal obtido também será baixo (Todd Gould., 2008).

Actualmente, encontra-se sob investigação a utilização de gases hiperpolarizados como o xénon e o hélio na RM, os quais actuam como agentes de contraste. Ambos permitem obter imagens da árvore traqueobrônquica e o cálculo da superfície regional ou global relativamente ao volume do pulmão. O xénon apresenta uma outra propriedade, pois como se difunde pela membrana alvéolo-capilar, permite a observação da espessura deste septo (Wasko *et al.*, 2010).

#### Vantagens:

As vantagens da ressonância magnética segundo Todd Gould (2008) são:

- a) Não utilização de radiações ionizantes.
- b) Raros efeitos adversos dos meios de contraste;

#### Desvantagens

Como já foi referido anteriormente, a RM é bastante difícil de ser usada no estudo do pulmão devido à baixa quantidade de átomos de hidrogénio e conseqüentemente a um baixo sinal (Washko *e tal.*, 2009).

Existe, normalmente, um grande número de interfaces ar/tecido pulmonar, dando origem a imagens com artefactos de susceptibilidade que condiciona o sinal vindo dos átomos de hidrogénio (Coxson *et al.*, 2009).

Como último parâmetro a referir, é de salientar que a ressonância magnética é muito susceptível aos movimentos cardíacos e respiratórios do doente e desta forma a qualidade da imagem fica diminuída (Coxson *et al.*, 2009).

#### ❖ Doseamento da Alfa -1 antitripsina

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) foi descrita pela primeira vez por Laurell *et al* em 1963, e é caracterizada pela existência de mutações no gene SERPINA 1 localizado no cromossoma 14, com um padrão autossómico recessivo (Camelier *et al.*, 2008).

A AAT tem como principal função a inibição de várias enzimas incluindo a elastase (Camelier *et al.*, 2008). A sua deficiência produz enfisema pulmonar devido fundamentalmente ao desequilíbrio funcional protease/anti-protease. Assim, torna-se insuficiente para proteger os pulmões da agressão provocada pela acção da elastase dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos (Camelier *et al.*, 2008).

A principal manifestação clínica da doença pulmonar é muito semelhante à da DPOC relacionada com o tabaco, tendo essa sintomatologia um aparecimento precoce entre a terceira e quarta década de vida (Camelier *et al.*, 2008).

Devemos pois suspeitar da sua existência em doentes com desenvolvimento de enfisema antes dos 45 anos, na ausência de exposição a factores de risco e que esteja predominantemente situado na base dos pulmões, assim como nos indivíduos que têm familiares com deficiência de AAT (Camelier *et al.*, 2008).

Esta deficiência para além de se manifestar como DPOC nos adultos, afecta também o fígado, sendo a causa genética mais comum de patologia hepática nas crianças (Perlmutter., 2011).

Também, é importante dar ênfase, ao facto de os doentes que apresentam DPOC associado a deficiência de alfa-1 antitripsina, apresentarem perda de massa magra superior aos restantes doentes com DPOC (Wood & Stockley., 2007).

❖ Oximetria de pulso e gasometria arterial

A oximetria de pulso é uma técnica simples e não invasiva, bem aceite pelos doentes e que permite avaliar o estado da saturação da oxihemoglobina em situação basal e durante uma prova de exercício (GOLD, 2011).

A gasometria arterial é um exame rápido e acessível que permite avaliar para além da saturação da hemoglobina, as pressões parciais sanguíneas do oxigénio e dióxido de carbono, assim como o equilíbrio ácido-base. Os doentes com DPOC avançada apresentam frequentemente hipoxémia e muitas vezes também hipercápnia. Assim, é importante a realização de oximetria de pulso em todos os doentes com DPOC e VEMS inferior a 35% ou com sinais sugestivos de insuficiência respiratória ou insuficiência cardíaca direita, assim como gasometria arterial naqueles que apresentem uma saturação da oxihemoglobina inferior a 92% (GOLD, 2011).

A oximetria de pulso apresenta como principais vantagens, o facto de poder ser realizada em casa do doente, ser portátil, não acarretar custos e permitir verificar o débito de oxigénio que o doente está a fazer naquele preciso momento.

**Diagnóstico diferencial**

Ao avaliar um doente com suspeita de DPOC, temos que considerar como diagnósticos diferenciais asma, insuficiência cardíaca, bronquiectasias e tuberculose pulmonar (GOLD 2011).

**Asma**

O diagnóstico diferencial mais importante no doente com suspeita de DPOC é a asma brônquica. Efectivamente, pelas técnicas de imagens actuais não é possível fazer uma distinção clara entre as duas situações. Apresenta-se de seguida e sob a forma de quadro a distinção entre estas duas entidades:

	<b>Características epidemiológicas</b>	<b>Histologia</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Exames complementares de diagnóstico</b>
<b>DPOC</b>	Inicia-se na meia idade, com história de hábitos tabágicos acentuados	Metaplasia celular, hiperplasia de células caliciformes e perda de células epiteliais ciliadas;  Não existe espessamento da membrana basal (MB);  Aumento das células musculares lisas.	Evolui progressivamente, mas sem agravamento.  Dispneia durante o exercício físico;  Obstrução pouco reversível ao broncodilatador;	<i>Gold standard:</i> Espirometria
<b>Asma</b>	Inicia-se na infância;  Há história familiar de asma.	A perda de epitélio é variável; Ocorre espessamento no início do processo asmático (acção protectora à posteriori);  Aumento das células musculares lisas.	Sintomas variam diariamente, contudo mais preponderantes no início da manhã ou à noite(tosse, dispneia e pieira);  Alergia, rinite e/ou eczema podem estar presentes;  Resposta ao broncodilatador (>12%).	<i>Gold standard:</i> Espirometria com prova de broncodilatação; valores de oxido nítrico exalado

**Tabela 5-** Diferenciação entre asma e DPOC. Adaptado de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease., 2011, Skold *et al.*, 2010 e atlas de pneumologia., 2010

Outras patologias

	<b>Características epidemiológicas</b>	<b>Características clínicas</b>	<b>Exame Objectivo</b>	<b>Radiografia do tórax</b>
<b>Insuficiência cardíaca congestiva</b>		Apresenta sintomas de restrição e não de obstrução	AP: Fervores finos nas bases	Cardiomegália e edema pulmonar
<b>Bronquiectasias</b>		Broncorreia	AP: Fervores e roncós	Imagens areolares/dilatação brônquica, espessamento das paredes brônquicas
<b>Tuberculose</b>	Início em qualquer idade ou história de primoinfecção/doença prévia.  Prevalência local de tuberculose elevada.	Tosse com secreção, febre e suores nocturnos		Infiltrado pulmonar ou lesões fibróticas

**Tabela 6-** Outras patologias a considerar no diagnóstico diferencial com a DPOC. Adaptado de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

### **Comentários Finais**

A DPOC é uma doença prevalente e debilitante, que tem a obstrução do fluxo aéreo como principal manifestação fisiopatológica. O seu principal factor de risco é a exposição ao fumo do tabaco. Para se atingir um controlo efectivo da doença são necessárias medidas preventivas, como a evicção tabágica, assim como a obtenção de um diagnóstico precoce.

Embora a espirometria seja, actualmente, o exame *gold standard*, para diagnóstico e estadiamento outros exames como a TC e pelo seu desenvolvimento recente, a TCO estão a ter um papel fundamental no diagnóstico.

Novas abordagens da doença têm sido pesquisadas. Com a implementação destas novas medidas, aumenta-se a probabilidade de melhoria na qualidade de vida dos doentes assim como a actuação cada vez mais precoce na doença.

Devem ser rastreadas vários grupos particulares de pessoas: fumadores e ex-fumadores, doentes com dispneia, doentes do sexo feminino que trabalham com fogões a lenha, doentes que apresentem sintomatologia antes dos 30 anos, visto que, nesses o risco de deficiência da alfa-1 antitripsina é maior e doentes que na infância tenham tido história de infecção (David Mg. Helpin., 2002).

Com as modernas modalidades de imagem, é possível estudar os fenótipos dos doentes com DPOC de forma precisa e não invasiva. A nível do parênquima pulmonar, as alterações estruturais podem ser avaliadas através da tomografia computadorizada, embora o estudo das pequenas vias aéreas (inferiores a 2mm de diâmetro) constitua ainda um desafio. (Coxson *et al.*, 2009). Apesar da tomografia de coerência óptica proporcionar um novo e promissor meio de visualização das pequenas vias aéreas, ainda existem algumas questões técnicas que

precisam de ser resolvidas, como por exemplo, a automatização das medições e calibração. (Coxson *et al.*, 2009).

Assim, a TCO será uma técnica promissora no futuro, uma vez que apresenta maior sensibilidade do que a TC na correlação entre a medição da espessura das pequenas vias aéreas e o declínio de VEMS (Coxson *et al.*, 2009).

A ressonância magnética pode, por outro lado, fornecer uma avaliação funcional pulmonar e dados sobre a distribuição regional da doença. Este pode também ser um exame útil para um estudo precoce da DPOC, uma vez que, aborda a heterogeneidade da doença entre os indivíduos (Coxson *et al.*, 2009), fornecendo dados importantes sobre a perfusão e ventilação (Ley-Zaporozhan *et al.*, 2008).

Assim, estes métodos de imagem têm o potencial de fornecer grandes avanços, quer em pesquisa quer na assistência ao doente com DPOC (Joo *et al.*, 2009). No entanto, várias questões críticas precisam ser abordadas. Estas incluem: as medições realizadas sobre essas imagens são válidas e reprodutíveis ao longo do tempo? Essas modalidades podem detectar mudanças subtis mas clinicamente relevantes na estrutura e/ou função do pulmão? Podem ser usadas para estratificar doentes de risco e prever a morbilidade e a mortalidade? Podem ser usadas para detectar a capacidade de resposta à terapêutica introduzida? (Coxson *et al.*, 2009).

De forma a responder a estas e outras questões, há a necessidade de realizar estudos clínicos com poder estatístico suficiente para determinar como estes exames poderão constituir uma importante ferramenta para estudar os doentes com DPOC.

## **Referências**

- Arne, M., Lisspers, K., Stallberg, B., Boman, G., Hedenstrom, H., Janson, C., Emtner, M. (2009) How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? *Respiratory Medicine*, **104**, 550-556.
- A, Teles de Araújo (2008) COPD epidemiology in Portugal and around the world. *Revista Portuguesa de Pneumologia*
- Barnes, T.A., Fromer, L. (2011) Spirometry use: detection of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Clinical Interventions in Aging*, **6**, 47-52.
- Barnes, P.J. & Celli, B.R. (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, **33**, 1165-1185.
- Bruno, L.P., Capone, D., Motta, J.P.S., Lopes, A.J., Numes, D.H., Pugliese de Oliveira, J.G., Capone, R. (2009) Imagem em DPOC. *Pulmão RJ – Atualizações temáticas*, **1**, 38-44.
- Camelier, A.A., Winter, D.H., Jardim, J.R., Barboza, C.E.G., Cukier, A., Miravittles, M. (2008) Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*, **34**, 514-527.
- Ciba Guest Symposium. Terminology. (1959) Definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax*, **14**, 286-299.
- 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
- Coxson, H.O, Mayo, J., Lam, S., Santyr, G., Parraga, G., Sin, D.D. (2009) New and current clinical imaging techniques to study chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*, **180**, 588-597.
- Coxson, H.O., Eastwood, P.R., Williamson, J.P., Sin, D.D. (2011) Diagnostic imaging in COPD. *Asian Pacific Society of Respiriology*, **16**, 34-43.
- Dahl, M., Nordestgaard, B.G. (2009) Markers of early disease and prognosis in COPD. *International Journal of COPD*, **4**, 157-167.
- Gorska, K., Maskey-Warzechowska, M. & Krenke, R. (2010) Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, **16**, 89-96.
- Gould, T. (2008) "HowStuffWorks - Como funciona a geração de imagens por ressonância magnética".
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, I. (2011) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Preventions of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2011). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Hansel T, Barnes P. An Atlas of COPD 2004

Hogg, J.C. (2004) Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **364**, 709-721.

Jardim, J.R.B., Oliveira, J.C.A., Rufino, R. (2001) Doença pulmonar obstrutiva crónica. *Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*,

Joo, M.J., Au, D.H., Lee, T.A. (2009) Use of spirometry in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and efforts to improve quality of care. *Translational Research*, **154**, 103-110.

Laizo, A. (2009) Doença pulmonar obstrutiva crónica – uma revisão. *Rev Port Pneumol*, **6**, 1157-1166.

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.

Ley-Zaporozhan, J., Ley, S., Kauczor, H.U. (2008) Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol*, **18**, 510-521.

Ley-Zaporozhan, J. & van Beek, E.J. (2010) Imaging phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *J Magn Reson Imaging*, **32**, 1340-1352.

Lyngs, A.M., Backer, V., Gottlieb, V., Nybo, B., Ostergaard, M.S., Frolich, A. (2010) Early detection of COPD in primary care – the Copenhagen COPD screening project. *BMC Public Health*, **10**, 1471-2458.

MacIntyre, N.R., Faarc M.D. (2009) Spirometry for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care*, **54**, 8.

Siafakas, N.M., Vermeire, P., Pride, N.B., Paoletti, P., Gibson, J., Howard, P., Yernault, J.C., Decramer, M., Higenbottam, T., Postma, D.S., Rees, J. (1995) Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, **8**, 1398-1420.

Pereira, C.A. (2002) Espirometria. *J Pneumol*, **28**, 3.

Price, D., Freeman, D., Cleland, J., Kaplan, A., Cerasoli, F. (2011) Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Primary Care Respiratory Journal*, **20**, 15-22.

Price, D.B., Yawn, B.P., MSPH, Jones, R.M. (2010) Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*, **85**, 1122-1129.

Rabe, K.F., Hurd, S., Anzueto, A., Barnes, P.J., Buist, S.A., Calverly, P., Fukuchi, Y., Jenkins, C., Roisin, R.R., Weel, C., Zielinski, J. (2007) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **176**, 532-555.

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.

Segorbe Luís A, Sotto-Mayor R Atlas de Pneumologia SPP 2010

Siafakas, N.M. (2006) Definition and differentials diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Monograph*, **38**, 1-6.

Skold, C.M. (2010) Remodeling in asthma and COPD – differences and similarities. *The Clinical Respiratory Journal*. **4**,20-27.

Soriano, J.B., Zielinski, J., Price, D. (2009) Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **374**, 721-32.

Spirometry and questionnaire use for early diagnoses of COPD - David Price: Hot Topics in Respiratory Medicine 2010

Stephens, M.B, CDR, MC, USN, Yew, K. (2008) Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *American Academy of Family Physicians*, **78**, 1.

Veezhinathan, M., Ramakrishnan, S. (2007) Detection of obstructive respiratory abnormality using flow- volume spirometry and radial basis function neural networks. *J Med Syst*, **31**, 461-465.

Vollmer, W.M., Gislason, P., Burney, P., Enright, P.L., Gulsvik, A., Kocabas, A., Buist, A.S. (2009) Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*, **34**, 588-597.

Washko, G.R. (2010) Diagnostic imaging in COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, **31**, 276-285.