



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**

MARISA ASSUNÇÃO TEIXEIRA SANTOS

***DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA,
RELAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICO E
SUAS VIAS FISIOPATOLÓGICAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. CLÁUDIA CHAVES LOUREIRO**

MARÇO 2013

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA, RELAÇÃO
COM SÍNDROME METABÓLICO E SUAS VIAS
FISIOPATOLÓGICAS**

Marisa Assunção Teixeira Santos¹

Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro^{1,2}

1.Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2.Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: marisa.santos49@gmail.com

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	9
DISCUSSÃO	10
OBESIDADE - EFEITO NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	11
OBESIDADE - EFEITO NA INFLAMAÇÃO	14
INFLAMAÇÃO SISTÊMICA	16
LIMITAÇÕES	20
CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
ANEXOS	28

ABREVIATURAS

CVF - Capacidade vital forçada

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de massa corporal

PCR - Proteína C-reativa

SM - Síndrome Metabólico

NF-kB - Fator nuclear kappa B

TNF- α - Fator de necrose tumoral

VEF₁ - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma das doenças mais prevalentes, prevendo-se que seja a terceira causa de morte em 2020. Nos últimos anos, tem-se verificado que a DPOC está associada a diferentes comorbilidades e que a inflamação não está apenas restrita aos pulmões, como também é visível a nível sistémico. Por esse motivo, a DPOC é agora considerada síndrome crónica de inflamação sistémica. A coexistência da DPOC e de outras doenças extrapulmonares, como o Síndrome Metabólico (SM), assim como a presença de fatores comuns entre elas, sugerem a hipótese de partilha de vias fisiopatológicas que poderão contribuir para a inflamação sistémica.

Este estudo teve como objetivo analisar a evidência científica atual, referente à associação DPOC-SM, visto que a compreensão da base fisiopatológica poderá ser útil na modificação da história natural dos doentes com DPOC e na identificação de novos objetivos para o tratamento. Para isso, foi efetuada uma pesquisa sistemática da literatura entre os anos de 2005 e de 2012, através de uma base de dados médicos, PubMed [MEDLINE].

Os dados recolhidos sugerem que os doentes com DPOC apresentam um ou mais componentes do SM, sendo esta associação estatisticamente significativa nos estadios mais avançados da doença. Esta coexistência depende de vários fatores relacionados com a obesidade abdominal e com a presença de inatividade física. Contudo, serão necessários mais estudos para elucidar a associação entre a DPOC e o SM de modo a formular estratégias terapêuticas para este fenótipo da doença.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome metabólico, inflamação sistémica, obesidade abdominal, inatividade física

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one of the most prevalent diseases and will be the third leading cause of death by 2020. In the past few years, there has been increasing evidence that COPD is associated with different co-morbidities and that the inflammation is no longer restricted to the lungs, but is also seen systemically. Therefore COPD is now considered to be a chronic systemic inflammatory syndrome. The coexistence of COPD and other chronic extra pulmonary diseases, such as Metabolic Syndrome (MetS), as well as the recognition of common factors between these conditions, supports the hypothesis of a shared pathophysiological pathway that may contribute to the systemic inflammation.

The purpose of this study was to analyze the current scientific evidence on the association COPD-MetS, since the understanding of the pathophysiological basis might be helpful to modify the natural history in patients with COPD and to identify new targets for therapy. Therefore a literature review was performed for the years 2005 to 2012 in the database PubMed [MEDLINE].

Data collected suggest that patients with COPD have one or more components of MetS, and this association is statistically significant in the more advanced stages of the disease. The coexistence COPD and MetS depends on several factors related to abdominal obesity and the presence of physical inactivity. However, further studies are required to elucidate the association between COPD and MetS in order to formulate therapeutic strategies for this disease phenotype.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, systemic inflammation, abdominal obesity, physical inactivity

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma das doenças mais prevalentes, prevendo-se que seja a terceira causa de morte em 2020.^{1,2}

É uma doença prevenível e tratável, com alguns efeitos extrapulmonares significativos, que podem contribuir para maior gravidade em determinados pacientes. A componente pulmonar caracteriza-se pela limitação do débito aéreo não completamente reversível, sendo habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões a partículas e gases nocivos, primariamente causada pelo tabaco.³

Para além de afetar as vias respiratórias, o tabaco provoca inflamação celular e humoral, stress oxidativo, alterações na função endotelial e vasomotora e aumento das concentrações de fatores procoagulantes.^{4,5} Assim, os efeitos extrapulmonares podem ser consequências sistémicas do processo inflamatório ou comorbilidades que surgem devido à partilha de fatores de risco,⁶ na medida em que o tabaco, juntamente com a obesidade, hiperlipidémia e hipertensão, podem contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares,⁴ alterações metabólicas,⁴ cancro,⁴ caquexia,⁷ osteoporose,⁷ depressão,⁷ disfunção muscular⁷ e apneia obstrutiva do sono.⁷ Por esta razão, Fabbri *et al.*,⁴ propuseram a adição do termo síndrome crónica de inflamação sistémica ao diagnóstico da DPOC (*Tabela 1*), de modo a proporcionar nova abordagem da doença. Este termo tem em conta a natureza inflamatória comum à DPOC e às suas comorbilidades.

Tabela 1: Componentes da síndrome crónica de inflamação sistémica.

Pelo menos três dos seguintes componentes
Idade superior a 40 anos
Carga tabágica superior a 10 U.M.A.
Sintomas e função pulmonar anormal compatível com DPOC
Insuficiência cardíaca crónica
Síndrome metabólico
Aumento da proteína C-reativa

Uma das comorbilidades que tem vindo a ser reconhecida é o Síndrome Metabólico (SM).^{8,9} O Síndrome Metabólico é constituído por um aglomerado de fatores que, predispondo os doentes à inflamação sistémica e inatividade física,¹⁰ aumentam o risco para diabetes tipo 2 e doença arterial coronária.^{11,12} Os diferentes componentes do SM (obesidade abdominal, dislipidémia aterogénica, hipertensão arterial, glicémia elevada e/ou resistência à insulina) estão também associados a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico.¹¹ Apesar da existência de diferentes critérios diagnósticos para o SM, a *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)* e a Federação Internacional de Diabetes estabeleceram um consenso na sua definição. Assim, para atribuir a classificação de SM, é necessário existir pelo menos três dos seguintes fatores: aumento do perímetro abdominal, elevação dos triglicéridos, redução do colesterol HDL, aumento da pressão arterial e glicémias em jejum elevadas, conforme descrito na *Tabela 2*.¹³

Tabela 2: Componentes do Síndrome Metabólico.

Aumento do perímetro abdominal	De acordo com as definições específicas do país e da população. Na Europa (raça caucasiana): Homem: ≥ 94 cm Mulher: ≥ 80 cm
Hipertrigliceridémia	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) <u>ou</u> Tratamento específico para esta alteração
Redução do colesterol HDL	Homem: < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) Mulher: < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) <u>ou</u> Tratamento específico para esta alteração
Hipertensão arterial	TAS: ≥ 130 mmHg TAD: ≥ 85 mmHg <u>ou</u> Tratamento anti-hipertensivo num doente com história de hipertensão
Elevação da glicémia em jejum	≥ 100 mg/dL <u>ou</u> Tratamento específico para esta alteração

Considerando a partilha da inflamação sistémica pela DPOC e pelo SM, esta revisão teve como objetivo analisar a evidência científica atual, referente à associação DPOC-SM, na medida em que a compreensão da base fisiopatológica desta relação poderá ser útil na modificação da história natural dos doentes com DPOC e na identificação de novos objetivos para o tratamento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa sistemática da literatura entre os anos de 2005 e de 2012, através da base de dados médicos PubMed [MEDLINE], utilizando as seguintes equações de pesquisa: "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] AND "Exercise"[MeSH], "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] AND "Obesity"[MeSH], "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] AND ("Systemic Inflammation" OR "Inflamamation"[MeSH]), "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MeSH] AND "Metabolic Syndrome X"[MeSH], "Metabolic Syndrome X"[MeSH] AND "Exercise"[MeSH], "Metabolic Syndrome X"[MeSH] AND "Obesity"[MeSH], "Metabolic Syndrome X"[MeSH] AND ("Systemic Inflammation" OR "Inflamamation"[MeSH]).

Os artigos foram selecionados com base no título e no resumo. As referências dos artigos obtidos foram analisadas de modo a selecionar literatura relevante. Depois de selecionados os artigos, foram obtidas versões com o texto completo dos mesmos, que foram lidos e incluídos se considerados adequados aos objetivos da revisão. Foram excluídos os estudos que apresentavam resultados estatisticamente não significativos e aqueles em que os critérios de seleção de doentes e dos grupos controlo não estavam bem especificados.

DISCUSSÃO

Os doentes com DPOC apresentam, muitas vezes, um ou mais componentes do SM.¹⁰ Apesar de se saber que a diabetes está independentemente associada a uma redução da função pulmonar e que, juntamente com a obesidade, pode agravar a severidade da DPOC,⁵ não se conhece se um indivíduo com SM tem maior risco de desenvolver DPOC.

Em termos epidemiológicos, há evidência de associação entre o SM e a DPOC. Park *et al.*,⁹ num estudo transversal, verificaram que o risco de DPOC nos homens com SM era maior do que naqueles sem SM. Num pequeno estudo caso-controlo de Marquis *et al.*,¹⁴ que incluiu 38 doentes com DPOC moderada a grave, 47% apresentavam três ou mais componentes do SM. Lam *et al.*⁸ investigaram, num estudo transversal, a relação obstrução aérea-SM em 7358 indivíduos, com idade superior a 50 anos, e verificaram que, apesar da probabilidade da existência de SM aumentar com a severidade da obstrução aérea, esta relação era apenas significativa nos doentes com DPOC grave. Funakoshi *et al.*,¹⁵ num estudo transversal com 7189 indivíduos do sexo masculino (com prevalência de obstrução aérea de 9%), detetaram que doentes com DPOC nos estadios II-IV tinham maior prevalência de SM do que aqueles com função pulmonar normal, mesmo após ajuste da idade, índice de massa corporal (IMC), hábitos tabágicos e alcoólicos. Também Park *et al.*,⁹ num estudo transversal que incluiu 1215 indivíduos, em que 133 foram diagnosticados com DPOC (96,2% com DPOC ligeira a moderada), verificaram que a prevalência de SM era mais elevada nos doentes com DPOC em comparação com o grupo controlo sem DPOC.

Contudo, a associação do SM à patologia respiratória não será exclusiva dos padrões obstrutivos. Segundo outros estudos,^{11,16-18} a prevalência do SM está também independentemente associada a alterações respiratórias restritivas. Rogliani *et al.*¹¹ examinaram um grupo de 237 doentes (119 com diagnóstico de SM) e verificaram que os doentes não fumadores diagnosticados com SM apresentavam na espirometria uma redução

do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF) mas uma relação VEF₁/CVF normal, sugestivo de padrão restritivo. No entanto, a determinação da capacidade pulmonar total, necessária para determinar com certeza a existência desse padrão, não foi calculada. Nakajima *et al.*,¹⁶ numa população de 2396 adultos aparentemente saudáveis, apuraram que as alterações respiratórias restritivas poderiam estar fortemente associadas a alterações metabólicas e ao SM. No entanto, esse estudo teve como limitação o facto de não ter controlado o IMC. Fimognari *et al.*,¹⁷ num estudo transversal, revelaram uma associação entre os padrões respiratórios restritivos e o SM, em 56% dos 159 idosos não diabéticos estudados, sendo que esta não refletia apenas uma limitação da ventilação devido à obesidade abdominal. Contudo, neste estudo, os hábitos tabágicos não foram ajustados. Igualmente Lin *et al.*¹⁸ demonstraram uma associação entre o SM e as alterações respiratórias restritivas mesmo após ajuste da idade, género, IMC, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos e atividade física. De referir, no entanto, que a população estudada apresentava uma média de idades de 37 anos e a obstrução crónica da via aérea é pouco comum antes dos 50 anos de idade,³ o que pode ter diminuído a prevalência.

Sendo assim, parece-nos importante estabelecer o efeito da obesidade na função pulmonar.

OBESIDADE - EFEITO NA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

Nos doentes com DPOC, a redução da atividade física nas atividades de vida diária, em comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade,^{2,19} e o uso de glicocorticóides,²⁰ aumenta o risco de desenvolver obesidade. A prevalência de obesidade é mais elevada nos estadios I e II e mais baixa nos estadios III e IV.²¹ Apesar disso, nos estadios mais avançados da doença, ocorre uma acumulação excessiva de gordura visceral, apesar da ausência de

obesidade.²² Este facto pode justificar a existência de um risco mais elevado de SM nos doentes com estadios II-IV sugerido pelos estudos de Lam *et al.*⁸ e Funakoshi *et al.*¹⁵

A existência de uma possível relação entre a obesidade e a DPOC tem sido cada vez mais reconhecida.^{19,23} De facto, um estudo caso-controlo de Marquis *et al.*¹⁴ realizado em 38 doentes com DPOC moderada a grave, que participavam num programa de reabilitação cardiopulmonar, revelou que a obesidade abdominal, medida pelo perímetro abdominal, era cerca de duas vezes mais comum nos doentes com DPOC, do que no grupo controlo com o mesmo sexo e idade.

Para além disso, a obesidade, dentro dos diferentes parâmetros que definem o SM, tem sido considerada fator de risco para a modificação dos padrões respiratórios, quer nas doenças obstrutivas quer nas restritivas do pulmão. Lam *et al.*,⁸ num estudo transversal, estudaram 7358 indivíduos e verificaram que a obesidade abdominal estava associada à obstrução aérea, após ajuste do IMC. Num grande estudo transversal, realizado numa população de 121,965 indivíduos, em que 6,5% apresentava um padrão obstrutivo, Leone *et al.*²⁴ demonstraram que a obesidade abdominal é um fator determinante na associação do SM com as alterações da função respiratória, em termos de VEF₁ e CVF, independentemente do sexo, idade, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, grau de escolaridade, IMC, história de doença cardiovascular ou atividade física. Para além disso, observaram que a obesidade abdominal estava independentemente associada quer aos padrões obstrutivos quer aos restritivos. Ao contrário, a dislipidémia aterogénica (elevação dos triglicérideos, diminuição do colesterol HDL), e a *glucose-blood pressure* (associação hipertensão arterial e hiperglicémia em jejum) foram associadas apenas aos padrões restritivos. Park *et al.*,⁹ num estudo transversal realizado em 1215 indivíduos com idade superior a 40 anos, verificaram que a prevalência do SM era mais elevada nos doentes com DPOC (que corresponderam a 11% do total dos participantes), para ambos os sexos e que a obesidade abdominal estava associada à DPOC no sexo masculino.

Verificaram ainda, tal como Marquis *et al.*,¹⁴ que a hipertensão arterial era mais comum nos indivíduos com DPOC. No entanto, não foi encontrada uma relação entre a hipertensão arterial e a obstrução aérea, ao contrário de um estudo coorte que demonstrou que os estadios III e IV da DPOC estavam associados a maior prevalência de diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares.⁹ Uma possível explicação para este facto poderá estar relacionada com um maior número de doentes nos estadios iniciais da doença no estudo de Park *et al.*⁹

Na abordagem fisiopatológica do efeito da obesidade na função pulmonar, é conhecida a associação à redução do volume corrente,²⁵ do volume de reserva expiratório e da capacidade residual funcional.^{23,26-29} Contudo, as modificações da capacidade pulmonar total são modestas.^{19,25,27,28} Geralmente, a obesidade não altera a relação VEF₁/CVF mas, segundo alguns autores,^{23,25} pode diminuir o VEF₁ e a CVF.

Apesar de a obesidade não ter efeito direto no calibre das vias aéreas, a baixa capacidade residual funcional aumenta a possibilidade de limitação do fluxo expiratório e de encerramento das vias aéreas, levando a um defeito de ventilação-perfusão e consequente hipoxemia.^{23,30}

Adicionalmente, a acumulação de tecido adiposo provoca alterações na parede torácica como a dificuldade de excursão diafragmática e a redução da complacência da parede torácica. Esta redução da complacência, associada aos menores volumes pulmonares, leva à fraqueza dos músculos respiratórios, criando a percepção de aumento do esforço necessário à respiração.^{23,28} A hiperinsuflação dinâmica, que ocorre com o aumento da exigência respiratória, leva à limitação mecânica precoce da ventilação, resultando em mais dispneia e intolerância ao exercício, nos doentes com DPOC e obesidade, do que naqueles com estas condições isoladamente.³¹

Assim, e segundo Eisner *et al.*,³² a acumulação de tecido adiposo agrava a limitação funcional dos doentes com DPOC. Este facto é controverso e contrariado por outros

estudos.^{33,34} Ora *et al.*,³³ através de um estudo transversal, estudaram 36 doentes com DPOC moderada a grave (18 com peso normal e 18 obesos) e Sabino *et al.*,³⁴ também num estudo transversal, analisaram 32 doentes com DPOC grave (8 com excesso de peso/obesidade e 24 com peso normal/baixo peso). Ambos sugerem que os doentes obesos não apresentam aumento da intolerância ao exercício, quando comparados com indivíduos não obesos com grau de obstrução da via aérea semelhante.

Estes dados vão de encontro a outros estudos^{23,35-37} que referem que a obesidade pode ser protetora na DPOC já que, nos estadios mais avançados da doença, aqueles com $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ têm melhor sobrevida do que aqueles com $IMC \leq 21 \text{kg/m}^2$, ao contrário do que acontece com a população em geral (em que a obesidade está associada ao aumento do risco cardiovascular¹⁹). Este fenómeno é designado por “paradoxo da obesidade”, comum a doenças crónicas como a insuficiência cardíaca,²⁶ doença coronária,²⁶ hipertensão arterial²⁶ e doença arterial periférica.³⁸ Contudo, esta simplificação negligencia as potenciais consequências da obesidade na DPOC, na medida em que esta não protege contra a perda de tecido muscular inerente a esta doença^{22,23,37} e que é fator de risco, a curto prazo, para a morte.¹⁹

OBESIDADE - EFEITO NA INFLAMAÇÃO

Apesar de identificados os efeitos da obesidade sobre a estrutura e função do sistema respiratório, menos reconhecido é o facto de a obesidade desempenhar um papel importante na patogénese das doenças pulmonares, provavelmente através da produção de mediadores inflamatórios.³⁹ Segundo Breyer *et al.*³⁵ doentes obesos com DPOC têm maior probabilidade de ter níveis elevados de proteína C-reativa (PCR) do que doentes com DPOC e IMC normal, o que sugere indução da inflamação sistémica na DPOC por parte do tecido adiposo e contraria o efeito da inflamação das vias aéreas na circulação sistémica.⁴⁰

Com a obesidade ocorre hipertrofia do tecido adiposo, que já não é apenas considerado um órgão de armazenamento de energia.² Esta hipertrofia ativa vias pró-inflamatórias, sobretudo através do fator nuclear kappa B (NF- κ B),¹² que provocam uma infiltração do tecido adiposo pelos macrófagos que, por sua vez, agravam a produção local de citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α)^{2,41} e aumentam a resistência à insulina associada à obesidade.¹⁹ Skyba *et al.*⁴¹ demonstraram a relação entre obesidade/inflamação do tecido adiposo (refletida pelo aumento da expressão de CD68 e TNF- α) com a resistência à insulina, nos doentes com DPOC.

Tem sido sugerido que nos doentes obesos, o estado pró-inflamatório se deve a uma relativa hipoxia dos adipócitos, determinada pela redução do fluxo sanguíneo a cada adipócito¹⁹ e por dificuldades na difusão de oxigénio a partir dos vasos sanguíneos.³⁷ Em vários modelos de culturas de adipócitos, a hipoxia demonstrou um aumento dos níveis de mRNA de vários genes pró-inflamatórios (incluindo TNF- α , IL-6 e interleucina-1).¹² Assim, o aumento dos mediadores inflamatórios e das proteínas de fase aguda é uma tentativa do tecido adiposo de aumentar o fluxo sanguíneo e a vascularização.¹⁹

Também no SM, a resposta inflamatória está relacionada com a obesidade abdominal, demonstrado pelo facto de ocorrer elevação de PCR, regra geral abaixo de 10mg/dL,⁴² naqueles com um perímetro abdominal aumentado.⁸ Este perímetro abdominal, medida antropométrica indireta da obesidade abdominal, é altamente preditivo da resistência à insulina e do SM.¹² O mecanismo de inflamação sistémica no SM também tem origem no excesso de tecido adiposo visceral que ativa as vias pró-inflamatórias como a do NF- κ B, havendo consequentemente secreção de adipocinas pró-inflamatórias.¹²

Um pequeno estudo transversal de Poulain *et al.*²¹ com 28 doentes demonstrou que doentes obesos com DPOC apresentam, mais frequentemente, parâmetros de SM e que os níveis de TNF- α , IL-6 e leptina são mais elevados, e os de adiponectina mais baixos, do que

nos indivíduos com peso normal. Outro estudo de Watz *et al.*¹⁰ demonstrou que a prevalência média de SM, em 30 doentes com bronquite crônica e em 170 doentes com DPOC, era de 47,5% e que o SM estava associado com níveis elevados de PCR e de IL-6, mas com níveis baixos de atividade física. Para além disso, revelou que o SM, o nível de atividade física e o estadio GOLD da DPOC eram preditores independentes de PCR e de IL-6.

Em suma, a obesidade abdominal, componente do SM, leva a modificações dos padrões respiratórios através da diminuição do volume corrente, do volume de reserva expiratório e da capacidade residual funcional. Apesar de alguns autores considerarem que não altera a relação VEF₁/CVF, outros dizem que pode diminuir o VEF₁ e a CVF, ou seja, pode ser um fator de risco para o aparecimento de padrões restritivos e obstrutivos. A acumulação de tecido adiposo, por si só, também condiciona uma limitação mecânica precoce da ventilação e maior intolerância ao exercício físico nos doentes com DPOC. Para além disso, o tecido adiposo é responsável pela ativação de vias pró-inflamatórias, contribuindo para a inflamação sistémica e para o aumento da resistência à insulina.

INFLAMAÇÃO SISTÉMICA

Garcia-Aymerich *et al.*⁴³ e Burgel *et al.*⁴⁴ estudaram a possibilidade de existência de diferentes fenótipos na DPOC e demonstraram a possível existência de um fenótipo “sistémico”, caracterizado por um aumento dos marcadores inflamatórios e por uma elevada prevalência de comorbilidades (obesidade, aumento dos triglicédeos, diabetes, doença cardíaca isquémica, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva).

Quer a DPOC, quer o SM partilham uma inflamação sistémica de baixo grau. Os doentes com DPOC, particularmente quando a doença é grave e durante as exacerbações, apresentam evidência de inflamação sistémica, sugerida pelo aumento de TNF- α , de IL-6 e de

PCR (marcador de inflamação sistémica que regula a produção de citocinas pró-inflamatórias).^{7,45,46} Estes marcadores inflamatórios estão também elevados no SM.^{8,20}

Num estudo coorte, elaborado por Kupeli *et al.*,²⁰ num grupo de 106 doentes (29 com SM e 77 sem SM), com diagnóstico de DPOC estadio I-II em 64% e DPOC estadio III-IV em 36%, foi sugerido que o grau de inflamação sistémica (avaliado pelos níveis de PCR) era mais elevado nos doentes com DPOC e SM do que naqueles sem SM. Este facto pode indiciar que o aumento dos níveis de PCR nos doentes estáveis com DPOC, é tradutor de inflamação sistémica sub-clínica.

Também Stanciu *et al.*,² num estudo transversal realizado em 133 doentes com DPOC (64 com SM e 69 sem SM), verificaram que os níveis de TNF- α e PCR nos doentes com as duas patologias eram significativamente mais elevados, e os de adiponectina mais baixos, do que nos doentes apenas com DPOC. Esta possível associação entre a DPOC e o SM através deste padrão inflamatório (aumento de PCR, IL-6, TNF- α , leptina e diminuição da adiponectina), pode explicar o elevado número de mortes atribuído a causas não respiratórias nos doentes com DPOC.⁴⁷

Outro fator preponderante para a inflamação sistémica e que é frequente nos doentes com DPOC é a inatividade física. Tanto a inflamação sistémica como a inatividade física foram identificadas como marcadores extrapulmonares de severidade na DPOC uma vez que ambas se relacionam com as exacerbações, hospitalizações e mortalidade nestes doentes. Também o SM predispõe à inflamação sistémica e à inatividade física.¹⁰

Nos doentes com DPOC moderada a grave, a atividade física está reduzida, em comparação com indivíduos saudáveis.^{48,49} Segundo Vorrink *et al.*,⁵⁰ os doentes com DPOC apresentam uma redução da duração e intensidade da atividade física diária, em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, ao tornarem-se progressivamente mais inativos,⁷

representam um fator de risco para a acumulação de gordura visceral,²² o que agrava ainda mais a inatividade³⁷, formando um ciclo vicioso.

Para além disso, a inatividade física tem sido associada a níveis elevados de inflamação sistémica nos doentes com DPOC,^{48,51,52} sendo também fator importante na etiologia do SM.⁵³ Esta inflamação sistémica é um fator importante envolvido na patogénese da diminuição da massa corporal magra e indução da atrofia muscular, por ativação da via NF-kB no sistema músculo-esquelético dos doentes com DPOC.⁷ A diminuição da massa corporal magra contribui para a diminuição da força muscular,¹⁹ que é determinante na capacidade de exercício nos doentes com DPOC,⁷ resultando na intolerância ao exercício físico dos doentes com DPOC moderada a grave.¹⁹

Por exemplo, no estudo transversal de Garcia-Aymerich *et al.*⁵¹ foram estudados 341 doentes com DPOC após uma primeira exacerbação, e foi demonstrado que aqueles que apresentavam menor gasto de energia por semana, tinham níveis mais elevados de TNF- α e PCR. Também Watz *et al.*,⁴⁸ num estudo transversal, ao analisar 170 doentes com DPOC verificaram que níveis elevados de fibrinogénio e de PCR estavam associados à redução da atividade física, independentemente do estadió clínico e do índice BODE. Também Pinto-Plata *et al.*,⁵⁴ num estudo transversal de 88 doentes com DPOC grave (33 fumadores e 38 não fumadores sem DPOC foram usados como grupos controlo), demonstraram que os níveis de PCR estavam elevados nos doentes com DPOC e que se correlacionavam inversamente com a prova de marcha dos seis minutos. Noutro estudo transversal,⁵⁵ com 102 doentes com DPOC estadió II-IV, mostraram a relação inversa entre os níveis de PCR e a capacidade de exercício e entre os níveis de PCR e a qualidade de vida relacionada com a saúde (a pior qualidade de vida correlacionou-se com a diminuição da resistência ao exercício).

Watz *et al.*¹⁰ revelaram que, tanto a redução da atividade física como o SM eram preditores independentes de PCR, IL-6 e fibrinogénio, nos doentes com DPOC. Para além

disso, num estudo coorte⁵⁶ com 2962 doentes com DPOC (> 90% nos estádios II e III) a frequentar um programa de reabilitação pulmonar, 62% apresentaram alterações metabólicas (hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia) e estas foram inversamente relacionadas com melhorias na prova de marcha dos seis minutos.

Portanto, a inatividade física, importante fator etiológico do SM, pode contribuir para aumentar a inflamação sistêmica nos doentes com DPOC. Por outro lado, a própria inflamação sistêmica é responsável por alterações no sistema músculo-esquelético que levam à intolerância ao exercício físico e conseqüente redução da duração e intensidade da atividade física diária.

LIMITAÇÕES

É importante ter em consideração que tratando-se de um artigo de revisão existem algumas limitações. Como tal, a seleção dos doentes e dos grupos controlo foi variando entre os estudos o que pode constituir uma fonte de viés. Para além disso, após exclusão dos estudos não estatisticamente significativos, foram encontrados poucos estudos que analisaram a associação DPOC-SM nos diferentes estadios de DPOC. A maioria dos artigos encontrados eram transversais, logo a relação temporal entre os fatores estudados não é evidente.

CONCLUSÃO

A DPOC evoluiu de uma doença limitada às vias aéreas para uma doença mais complexa, frequentemente associada a outras condições crónicas como o SM. Os dados recolhidos sugerem que os doentes com DPOC apresentam um ou mais componentes do SM, sendo esta associação estaticamente significativa nos estadios mais avançados da doença. Esta coexistência depende de vários fatores relacionados com a obesidade abdominal e com a presença de inatividade física, sendo a inflamação sistémica um importante mecanismo de ligação entre a DPOC e o SM.

Assim sendo, na abordagem clínica da DPOC é necessário considerar, diagnosticar e tratar as potenciais comorbilidades e os seus mecanismos desencadeantes, o que implica uma maior cooperação entre diversas especialidades médicas.

É importante encontrar novas terapias capazes de modificar o estilo de vida dos doentes e de contrabalançar a inflamação sistémica no desenvolvimento das comorbilidades na DPOC. Contudo, serão necessários mais estudos para elucidar a associação entre a DPOC e o SM de modo a formular estratégias terapêuticas para este fenótipo da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):549-55.
2. Stanciu S, Iordache M, Busuioceanu A, Tanaseanu G, Zamfir L, Muresan M, et al. The metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rom J Intern Med.* 2009;47(2):123-32.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007;370(9589):797-9.
5. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(1):204-12.
6. Archer JRH, Baker EH. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. *Respiratory Medicine: COPD Update.* 2009;5(3-4):67-74.
7. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165-85.
8. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J.* 2010;35(2):317-23.
9. Park BH, Park MS, Chang J, Kim SK, Kang YA, Jung JY, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(5):694-700.

10. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136(4):1039-46.
11. Rogliani P, Curradi G, Mura M, Lauro D, Federici M, Galli A, et al. Metabolic syndrome and risk of pulmonary involvement. *Respir Med*. 2010;104(1):47-51.
12. Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):99-104.
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
14. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25(4):226-32.
15. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, Marubayashi T, Katoh T. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. *Intern Med*. 2010;49(19):2093-9.
16. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):712-8.
17. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):760-5.

- 18.** Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(9):1654-61. Epub 2006/10/13.
- 19.** Franssen FM, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AM. Obesity and the lung:5. Obesity and COPD. *Thorax*. 2008;63(12):1110-7.
- 20.** Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, Sahin T, Erayman Z, GURSOY A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine*. 2010;38(1):76-82.
- 21.** Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2008;5(1):35-41.
- 22.** Furutate R, Ishii T, Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, Gemma A, et al. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:423-30.
- 23.** Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Series F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006;174(9):1293-9.
- 24.** Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jego B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(6):509-16.
- 25.** Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206-11.
- 26.** Guenette JA, Jensen D, O'Donnell DE. Respiratory function and the obesity paradox. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):618-24.

27. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130(3):827-33.
28. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology*. 2012;17(1):43-9.
29. O'Donnell DE, Deesomchok A, Lam YM, Guenette JA, Amornputtisathaporn N, Forkert L, et al. Effects of BMI on static lung volumes in patients with airway obstruction. *Chest*. 2011;140(2):461-8.
30. Bautista J, Ehsan M, Normandin E, Zuwallack R, Lahiri B. Physiologic responses during the six minute walk test in obese and non-obese COPD patients. *Respir Med*. 2011;105(8):1189-94.
31. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):744-53.
32. Eisner MD, Blanc PD, Sidney S, Yelin EH, Lathon PV, Katz PP, et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir Res*. 2007;8:7.
33. Ora J, Laveneziana P, Ofir D, Deesomchok A, Webb KA, O'Donnell DE. Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):964-71.
34. Sabino PG, Silva BM, Brunetto AF. Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics*. 2010;65(6):599-605.
35. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, Rutten EP, Janssen PP, Wouters EF, et al. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr*. 2009;28(6):642-7.
36. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e43892.
37. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. 2011.

38. Blum A, Simsolo C, Sirchan R, Haiek S. "Obesity paradox" in chronic obstructive pulmonary disease. *Isr Med Assoc J.* 2011;13(11):672-5.
39. Mancuso P. Obesity and lung inflammation. *J Appl Physiol.* 2010;108(3):722-8.
40. van den Borst B, Gosker HR, Wesseling G, de Jager W, Hellwig VA, Snepvangers FJ, et al. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1504-12.
41. Skyba P, Ukropec J, Pobeha P, Ukropcova B, Joppa P, Kurdiova T, et al. Metabolic phenotype and adipose tissue inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:173498.
42. Saiki O, Kuhara M, Kikuchi N, Shiraishi S, Uda H. Evaluation of lasting high levels of CRP among the patients with metabolic syndrome. *Inflammation.* 2012;35(2):730-5.
43. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagana X, Gayete A, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax.* 2011;66(5):430-7.
44. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PloS one.* 2012;7(12):e51048.
45. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res.* 2010;11:63.
46. Karadag F, Karul AB, Cildag O, Yilmaz M, Ozcan H. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD. *Lung.* 2008;186(6):403-9.
47. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, Dumitrescu S, Muresan M, Bogdan MA. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom J Intern Med.* 2009;47(4):381-6.

- 48.** Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(7):743-51.
- 49.** Watz H, Waschki B, Meyer T, Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *The Eur Respir J.* 2009;33(2):262-72.
- 50.** Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir Res.* 2011;12:33.
- 51.** Garcia-Aymerich J, Serra I, Gomez FP, Farrero E, Balcells E, Rodriguez DA, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest.* 2009;136(1):62-70.
- 52.** ten Hacken NH. Physical inactivity and obesity: relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(8):663-7.
- 53.** Pereira S, Pereira D. Síndrome metabólico e atividade física. *Acta Med Port.* 2011;24:785-790.
- 54.** Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax.* 2006;61(1):23-8.
- 55.** Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax.* 2006;61(1):17-22.
- 56.** Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2008;63(6):487-92.

ANEXOS

TABELA 1

SUMÁRIO DOS ESTUDOS QUE AVALIAM A ASSOCIAÇÃO DPOC-SM

Tabela 1: Sumário dos estudos que avaliam a associação DPOC-SM.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Obesidade Central	Hipertensão arterial	Redução do colesterol HDL	Hipertrigliceridemia	Hiperglicemia em jejum	SM	Resultados/Comentários	
Lam et al.⁸ (2010)	Transversal	FPN (n=6862)	2268	3664	1139	2292	2531	1361	Risco de SM mais elevado nos doentes com OVA do que nos com FPN. A probabilidade da existência de SM aumentar com a severidade da OVA apenas é significativa nos estadios GOLD IV.	
		OVA (n=496)	169	281	79	147	170	112		
		GOLD II (n=127)								24
		GOLD III (n=250)								55
		GOLD IV (n=119)							33	
Park et al.⁹ (2012)	Transversal	DPOC H (n=100)	30	57	36	51	19	33	Prevalência de SM mais elevada nos doentes com DPOC do que no grupo controlo. Risco de desenvolver DPOC nos H com SM é maior do que naqueles sem SM.	
		Controlo H (n=437)	102	191	73	195	73	97		
		DPOC M (n=33)	20	14	22	14	6	16		
		Controlo M (n=645)	317	210	397	185	91	191		
Marquis et al.¹⁴ (2005)	Estudo caso-controlo	DPOC H (n=23)						47.4	Existência de SM em 47% dos indivíduos com DPOC e em 21% dos indivíduos do grupo controlo.	
		DPOC M (n=15)								
		Controlo H (n=20)						21.4		
		Controlo M (n=14)								
Funakoshi et al.¹⁵ (2010)	Transversal	FPN (n=6544)	1884	3148	285	2381	3621	1691	Aumento da prevalência de SM nos estadios GOLD II-IV. Perímetro abdominal e hipertensão arterial associados aos estadios GOLD II-IV.	
		OVA (n=645)								
		GOLD I (n=297))	53	141	11	91	156	50		
		GOLD II-IV (n=348)	104	196	20	119	194	100		

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou número absoluto.

Abreviaturas: DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica); FPN (função pulmonar normal); H (homens); M (mulheres); SM (Síndrome Metabólico); OVA (obstrução da via aérea).

TABELA 2

SUMÁRIO DOS ESTUDOS QUE AVALIAM A RELAÇÃO DPOC-OBESIDADE

Tabela 2: Sumário dos estudos que avaliam a relação DPOC-obesidade.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média	FEV ₁ (%previsto)	IMC	Parâmetros estudados	Resultados/Comentários
Lam et al.⁸ (2010)	Transversal	FPN H(n=1880) FPN M (n=4982) OVA H (n=128) OVA M (n=368)	63.5±6.2 60.7±6.7 67.1±5.6 62.7±6.7			Parâmetros metabólicos (perímetro abdominal, colesterol HDL, glicémia, triglicerídeos, tensão arterial) Volumes pulmonares (espirometria)	Dentro dos cinco componentes do SM, apenas a obesidade abdominal está relacionada de forma estatisticamente significativa com a obstrução aérea.
Park et al.⁹ (2012)	Transversal	DPOC H (n=100) Controlo H (n=437) DPOC M (n=33) Controlo M (n=645)	60.9±8.95 50.8±8.74 59.2±12.26 51.4±9.11		23.3±2.88 24.1±2.64 24.2±3.07 24.1±3.04	Medidas antropométricas Parâmetros metabólicos (perímetro abdominal, colesterol HDL, glicémia, triglicerídeos, tensão arterial) Volumes pulmonares (espirometria)	Obesidade abdominal associada à DPOC nos indivíduos de sexo masculino.
Poulain et al.²¹ (2008)	Transversal	DPOC peso normal (n=12) DPOC excesso de peso/obesos (n=16)	65.5±6.3 65.1±4.2	31±12 51±19	21.1±2.6 33.5±4.2	Volumes pulmonares (espirometria, pletismografia) Medidas antropométricas Inflamação sistêmica (PCR, TNF- α , IL-6, leptina, adiponectina)	Doentes obesos com DPOC apresentam frequentemente parâmetros de SM. Os níveis de IL-6, TNF- α e leptina são mais elevados e os de adiponectina mais baixos do que nos indivíduos com peso normal.
Furutate et al.²² (2011)	Transversal	DPOC (n=101) Controlo (n= 62)	69,0 68,5	58.6±19.3 89.9±15.7	23,4±3.2 23,0±3.4	Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Função pulmonar Gordura visceral (TAC) Medidas antropométricas	Doentes com DPOC apresentam excesso de gordura visceral, sobretudo nos estadios graves da doença e mesmo na ausência de obesidade.
Leone et al.²⁴ (2009)	Transversal	n= 121965	45.7±12.3		25.1±3.9	Volumes pulmonares (espirometria) Parâmetros metabólicos (perímetro abdominal, colesterol HDL, glicémia, triglicerídeos, tensão arterial)	A obesidade abdominal é um fator determinante na associação entre SM e alteração da função pulmonar, em termos de VEF ₁ e CVF.
Jones et al.²⁷ (2006)	Retrospectivo	FPN peso normal (n=93) FPN excesso de peso (n=78) FPN obesidade ligeira (n=92) FPN obesidade moderada (n=67) FPN obesidade mórbida (n=43)				Volumes pulmonares (pletismografia)	O IMC tem efeitos em todos os volumes pulmonares, mas os efeitos são mais marcados na CRF e no VRE quando IMC < 30kg/m ² .

O'Donnell et al.²⁹ (2011)	Retrospectivo	DPOC magreza (n=74)	65.0±9.1	50±20	17.1±1.0	Volumes pulmonares (pletismografia)	O aumento do IMC diminui exponencialmente a CRF e o VR, mas não altera o VC.
		DPOC peso normal (n=733)	65.8±9.4	61±22	22.4±1.7		
		DPOC excesso de peso (n=804)	65.5±9.4	62±21	27.4±1.0		
		DPOC obesos (n=654)	63.4±9.5	63±20	34.8±4.6		
Eisner et al.³² (2007)	Coorte prospectivo	DPOC (n=355)	58±6.2	57.9±22.6		Composição corporal (impedância bioelétrica, diâmetro abdominal sagital) Limitação funcional (prova de marcha dos seis minutos) Volumes pulmonares (espirometria)	A acumulação de massa gorda e não a perda de massa magra está associada à limitação funcional nos doentes com DPOC.
Ora et al.³³ (2007)	Transversal	DPOC não-obesos (n=18)	65±7	49±12	22.4±1.7	Dispneia (questionário) Limitação funcional (testes ergométricos) Volumes pulmonares (pletismografia)	Doentes obesos com DPOC não apresentam maior limitação do exercício físico, em comparação com doentes não obesos e com grau de obstrução aérea semelhante.
		DPOC obesos (n=18)	64±9	49±8	34.8±3.6		
Sabino et al.³⁴ (2010)	Transversal	DPOC magreza (n=7)	68±4	27±4	17.1±0.4	Composição corporal (impedância bioelétrica) Medidas antropométricas Volumes pulmonares (espirometria) Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Força muscular respiratória (manovacuómetro)	Doentes com excesso de peso/obesidade e DPOC têm uma maior capacidade de exercício físico e de força muscular inspiratória do que os doentes com peso normal e grau de obstrução aérea semelhante.
		DPOC peso normal (n=17)	63±2	34±2	22.0±0.5		
		DPOC excesso de peso/obesos (n=8)	63±4	34±4	28.4±0.8		
Breyer et al.³⁵ (2009)	Transversal	DPOC (n=628)	64.0	42.1	25.1	Composição corporal (impedância bioelétrica, peso) Inflamação sistémica (PCR)	Os doentes obesos com DPOC estão associados a níveis mais elevados de PCR.
Skybe et al.⁴¹ (2019)	Transversal	DPOC magreza (n=9)	61.4 ±8.2	33.8±19.8	18.3±0.8	Inflamação sistémica (PCR) Volumes pulmonares (pletismografia) Composição corporal (densitometria óssea) Sensibilidade à insulina	Existe uma relação entre obesidade, inflamação do tecido adiposo e resistência à insulina nos doentes com DPOC
		DPOC peso normal (n=12)	62.8 ±5.9	51.4±16.8	22.9±1.4		
		DPOC excesso de peso (n=12)	64.3 ±7.0	65.7±25.0	27.7±1.4		
		DPOC obesos (n=11)	60.2 ±8.0	60.5±19.0	35.9±5.6		

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou número absoluto.

Abreviaturas: CRF (capacidade residual funcional); CVF (capacidade vital forçada), DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica); FPN (função pulmonar normal); H (homens); IL-6 (interleucina 6); M (mulheres); OVA (obstrução da via aérea); PCR (proteína C-reativa); SM (Síndrome Metabólico); TNF- α (fator de necrose tumoral α); VC (volume corrente); VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro minuto); VR (volume residual); VRE (volume de reserva expiratória).

TABELA 3

SUMÁRIO DOS ESTUDOS QUE AVALIAM A RELAÇÃO DPOC-INFLAMAÇÃO
SISTÉMICA

Tabela 3: Sumário dos estudos que avaliam a relação DPOC-inflamação sistêmica.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média	FEV ₁ (%previsto)	Parâmetros estudados	Resultados/Comentários
Stanciu et al.² (2009)	Prospetivo	DPOC (n=69) DPOC + SM (n=64)	61.4±0.3 62.7±0.6	48.9±0.4 42.8±0.8	Inflamação sistêmica (PCR, TNF- α , fibrinogênio, adiponectina)	Níveis de PCR e TNF- α nos doentes com DPOC e SM mais elevados do que nos doentes com apenas DPOC.
Kupeli et al.²⁰ (2010)	Prospetivo Unicêntrico	DPOC (n=77) DPOC + SM (n=29)	67.3±9.1 64.9±6.7	61.2±23.4 67±24.8	Função pulmonar Inflamação sistêmica (PCR) Parâmetros metabólicos (perímetro abdominal, colesterol HDL, glicemia, triglicerídeos, tensão arterial)	Níveis de PCR significativamente diferentes entre os dois grupos, sugerindo que o grau de inflamação sistêmica é maior nos doentes com DPOC e SM. Os níveis de PCR, glicemia em jejum e triglicerídeos estão correlacionados com a frequência de exacerbações.
Garcia-Aymerich et al.⁴³ (2010)	Transversal	DPOC grupo 1 (n=126) DPOC grupo 2 (n=125) DPOC grupo 3 (n=91)	67.4±8.8 68.8±8.1 67.4±9.0	35 58 55	Dispneia, comorbilidades (questionário) Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Inflamação sistêmica (PCR, TNF- α , IL-6, fibrinogênio)	O grupo 3 é um fenótipo sistêmico caracterizado pelo aumento dos marcadores inflamatórios e elevada prevalência de comorbilidades.
Burgel et al.⁴⁴ (2012)	Transversal	DPOC grupo 1 (n=219) DPOC grupo 2 (n=99) DPOC grupo 3 (n=209)	62 61 72	80 29 44	Dispneia, qualidade de vida, comorbilidades (questionário) Volumes pulmonares (espirometria) TAC pulmonar	Identificação de dois fenótipos com elevado risco de mortalidade: jovens com doença respiratória grave e enfisema e idosos com doença respiratória menos grave mas com fatores de risco cardiovasculares e metabólicos.
Garcia-Rio et al.⁴⁵ (2010)	Transversal	DPOC (n=324) Controlo (n=110)	64 55	77 115	Dispneia (questionário) Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Inflamação sistêmica (PCR, TNF- α , IL-6, IL-8)	Doentes com DPOC apresentam níveis mais elevados de PCR, TNF- α , IL-6, IL-8 comparados com os grupos controlo. A tolerância ao exercício físico está inversamente relacionada com PCR, IL-6 e IL-8.
Karadag et al.⁴⁶ (2008)	Prospetivo	DPOC estável (n=83) DPOC exacerbação (n=20) Controlo (n=30)	65.54±7.66 68.6±5.87 64.1±7.68	46.61±14.43 36.00±9.92 85.09±10.24	Inflamação sistêmica (TNF- α , IL-6, NO)	Nos doentes com DPOC, estáveis e pós-exacerbação, os níveis de TNF- α e de IL-6 são mais elevados do que nos grupos controlo.

Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou número absoluto.

Abreviaturas: DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica); IL-6 (interleucina 6); PCR (proteína C-reativa); SM (Síndrome Metabólico); TNF- α (fator de necrose tumoral α).

TABELA 4

SUMÁRIO DOS ESTUDOS QUE AVALIAM A RELAÇÃO DPOC-INATIVIDADE FÍSICA

Tabela 4: Sumário dos estudos que avaliam a relação DPOC-inatividade física.

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média	FEV ₁ (%previsto)	Parâmetros estudados	Resultados/Comentários
Watz <i>et al.</i> ¹⁰ (2009)	Transversal	DPOC (n=170) Bronquite crônica (n=30)	64.0±6.5	62.8±26.0	Nível de atividade física (acelerómetro) Inflamação sistêmica (PCR e fibrinogénio, IL-6)	Metade dos doentes com DPOC apresenta SM. Esta coexistência está associada ao aumento dos níveis dos marcadores inflamatórios e à inatividade física.
Watz <i>et al.</i> ⁴⁸ (2008)	Transversal	DPOC (n=170)	64±6.6	56.3±22.2	Nível de atividade física (acelerómetro) Inflamação sistêmica (PCR e fibrinogénio)	Níveis elevados de inflamação sistêmica estão associados à redução da atividade física nos doentes com DPOC.
Watz <i>et al.</i> ⁴⁹ (2009)	Transversal	DPOC (n=163) Bronquite crônica (n=29)	64±6.4	62.8±21.6	Nível de atividade física (acelerómetro)	Estádio GOLD III e IV são os melhores preditores de inatividade física.
Garcia-Aymerich <i>et al.</i> ⁵¹ (2009)	Transversal	DPOC (n=341)	68±8	52±16	Nível de atividade física (questionário e prova de marcha dos seis minutos) Inflamação sistêmica (TNF- α , IL-6, IL-8, PCR)	Atividade física regular relacionada com maior capacidade de exercício e níveis mais baixos de inflamação sistêmica.
Pinto-Plata <i>et al.</i> ⁵⁴ (2009)	Transversal	DPOC (n=88) Controlo (n=33 fumadores, n=38 não fumadores)	66±9 62±6 67±7	37±11 91±15 92±17	Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Inflamação sistêmica (PCR)	Níveis de PCR mais elevados nos doentes com DPOC e que se correlacionam inversamente com a prova de marcha dos seis minutos.
Broekhuizen <i>et al.</i> ⁵⁵ (2006)	Transversal	DPOC-PCR normal (n=54) DPOC-PCR elevada (n=48)	61.3±10.2 64.7±8	35.9±14.3 33.1±12.4	Qualidade de vida relacionada com a saúde (questionário) Nível de atividade física (prova de marcha dos seis minutos, testes ergométricos) Inflamação sistêmica (PCR)	Relação inversa entre níveis de PCR e a capacidade de exercício. Relação inversa entre níveis de PCR e a qualidade de vida relacionada com a saúde.
Crisafulli <i>et al.</i> ⁵⁶ (2008)	Coorte retrospectivo	DPOC (n=2962)	71.1 ±8	49.3±14.8	Comorbilidades (questionário, registo clínico) Nível da atividade física (prova de marcha dos seis minutos) Dispneia, qualidade de vida (questionário)	Alterações metabólicas (hipertensão arterial, diabetes, dislipidémia) presentes em 62% dos doentes e inversamente relacionadas com melhorias na prova de marcha dos seis minutos.

Dados apresentados como média \pm desvio padrão ou número absoluto.

Abreviaturas: DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica); IL-6 (interleucina 6); IL-8 (interleucina 8) PCR (proteína C-reativa); SM (Síndrome Metabólico); TNF- α (fator de necrose tumoral α).

