



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**

SARA MARGARIDA FILIPE SANTOS

***DEPRESSÃO E ANSIEDADE NA DOENÇA PULMONAR
OBSTRUTIVA CRÓNICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

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

MARÇO/2012

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Depressão e ansiedade na doença pulmonar obstrutiva
crónica**

Autor: Sara Margarida Filipe Santos

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

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

E-mail: girlyasantos@hotmail.com

Orientador: Prof. Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro

Co-orientador: Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro

Coimbra,
Março de 2012

Agradecimentos:

Ao Professor Doutor Carlos Manuel da Silva Robalo Cordeiro pela disponibilidade, simpatia e optimismo transmitidos.

Ao Dr. Tiago Manuel Pombo Alfaro, incansável no objectivo de tornar este trabalho o mais completo possível.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	5
Resumo	7
Abstract	9
Introdução	11
Desenvolvimento.....	13
DPOC.....	13
Definição.....	13
Epidemiologia.....	13
Factores de risco	16
História natural da DPOC	17
Fisiopatologia.....	18
Stress Oxidativo.....	22
Inflamação	23
Desequilíbrio protease-antiprotease.....	25
Manifestações Clínicas	26
Diagnóstico	27
Manifestações sistémicas e comorbilidades	30
Tratamento das comorbilidades	32
Tratamento da DPOC.....	33
Tratamento farmacológico	33
Tratamento não farmacológico	34
Novas terapêuticas	38
Depressão.....	42
Definição.....	42
Fisiopatologia.....	43
Prevalência.....	44
Escala de avaliação.....	44
Ansiedade	45
Definição.....	45
Prevalência.....	46
Escala de avaliação.....	46

Depressão e ansiedade na DPOC.....	47
Revisão de etiologias da depressão na DPOC	47
Genética	48
O impacto da doença crónica.....	49
A DPOC e os efeitos no SNC	50
Impacto da depressão na DPOC	52
Estratégias de <i>coping</i> no casal, qualidade de vida e stress psicológico.....	56
Controlo da ansiedade e depressão na DPOC: eficácia dos diferentes modelos de terapia .	59
Terapia Cognitivo-Comportamental	60
Reabilitação Pulmonar	60
Tratamento Farmacológico	63
Discussão/Conclusão	64
Referências.....	66

ABREVIATURAS

A1 ATD – Deficiência de α -1-antitripsina

ADTs – Antidepressivos Tricíclicos

ATS – *American Thoracic Society*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

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

BOLD – *Burden of Obstructive Lung Disease*

CES-D – *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*

CRVP – Cirurgia de Redução de Volume Pulmonar

CVF – Capacidade Vital Forçada

DALY's – *Disability-adjusted life-years* – soma de anos de vida perdidos devido a mortalidade prematura e o número de anos vividos com a deficiência, ajustados à gravidade da incapacidade

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DSM-IV – *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*

GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HS – Hiperintensidades Subcorticais

IECAs – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IFN β – Interferão β

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

IMC – Índice de Massa Corporal

LBA – Lavagem broncoalveolar

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinase*

MDA – Malondialdeído

MMP – Metaloproteinases da Matriz

NETT – *National Emphysema Treatment Trial*

NF- κ B – Factor Nuclear- κ B

NHLBI – *Lung Division of the National Heart, Lung and Blood Institute*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Proteína C Reactiva

PDE4 – Fosfodiesterase 4

ROS – Espécies Reactivas de Oxigénio

RP – Reabilitação Pulmonar

SGRQ – *St. George's Respiratory Questionnaire*

SNC – Sistema Nervoso Central

SSRIs – Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina

TCAR – Tomografia Computorizada de Alta Resolução

TNF – Factor de Necrose Tumoral

VEMS – Volume Expiratório Máximo Forçado no primeiro Segundo

WMH – *World Mental Health*

RESUMO

Introdução: A doença pulmonar obstrutiva crónica, definida como uma patologia prevenível e susceptível a tratamento, caracteriza-se por uma obstrução do fluxo aéreo que não é totalmente reversível. Originalmente limitada ao campo pulmonar, sabe-se agora que a patologia se associa a manifestações sistémicas extra-pulmonares que têm um impacto negativo nos vários parâmetros da doença: mortalidade, morbilidade, duração das hospitalizações, exacerbações e impacto económico. Duas dessas manifestações são a depressão e a ansiedade, duas comorbilidades significativamente prevalentes na doença pulmonar crónica, que, até recentemente, eram subvalorizadas como patologias co-mórbidas capazes de interferir na qualidade de vida quer dos pacientes quer do seu suporte familiar.

Objectivos: O objectivo deste trabalho consistiu na revisão do conhecimento actual sobre a associação entre a doença pulmonar obstrutiva crónica e a depressão e ansiedade, face ao contexto desfavorável, e simultaneamente vulnerável a mudança quando identificado e intervencionado a tempo, a que esta associação está sujeita. Foram pesquisados tópicos que incluíram o verdadeiro impacto da depressão e ansiedade nas sequelas físicas e emocionais, individuais e sociais da doença pulmonar, o que está a ser feito para inverter a tendência que conduz a um prognóstico desfavorável e o muito que ainda existe por explorar.

Desenvolvimento: Para além do estado de inflamação sistémica, outros componentes têm sido envolvidos na génese da associação explorada, como a influência genética, o impacto da doença crónica a nível físico e emocional, e os efeitos da doença pulmonar no sistema nervoso central. Apesar dos avanços na temática, os mecanismos etiológicos não estão ainda completamente esclarecidos. Não obstante a explicação orgânica para a associação, é importante não desvalorizar o impacto psicológico que a doença crónica acarreta consigo, visto que o paciente passa a encarar-se de um modo diferente, incapacitado para tomar conta

dos seus e até de si próprio. O tratamento passa pelas terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas instituídas, e em constante evolução, para a doença pulmonar, complementadas pela intervenção psicológica e comportamental.

Conclusão: Não restam dúvidas sobre o facto de a doença pulmonar obstrutiva crónica não ser mais uma patologia exclusivamente pulmonar, mas sim a ponta do icebergue que dissimula o profundo impacto nos sistemas orgânicos. O impacto psicológico da doença pulmonar crónica começa a ganhar destaque num contexto dominado pelas alterações quantificáveis clínica e laboratorialmente. A intervenção a nível dos componentes pulmonar, emocional e das relações familiares e sociais, parece ser a resposta à procura do equilíbrio necessário para o bem-estar global do paciente.

Palavras-chave: doença pulmonar obstrutiva crónica; manifestações sistémicas extra-pulmonares; depressão; ansiedade; qualidade de vida; tratamento; intervenção psicológica

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, defined as a preventable and treatable pathology, is characterized by airflow obstruction that is not completely reversible. Primarily limited to the pulmonary field, it is currently known that this disease is associated to extra-pulmonary systemic manifestations which have a negative impact on the multiple outcomes: mortality, morbidity, hospitalization length, exacerbations, economic impact. Two comorbidities among those systemic manifestations are depression and anxiety, both significantly prevalent, that, till not much time ago, were underestimated as co-morbid diseases capable of interfering on both patients' and their family's quality of life.

Objectives: The goal of this project consisted on the revision of current knowledge about the association between chronic obstructive pulmonary disease and depression and anxiety, accounting for the unfavorable and simultaneously susceptible to be changed context, when identified and subjected to intervention on time. Researched items included the true impact of depression and anxiety on the physical, emotional, individual and social aftermath of the pulmonary disease, what is being done in order to invert this trend that leads to a poorer prognosis, and the amount of information still waiting to be explored.

Actual knowledge: Beyond the inflammatory systemic state, other components have been involved in the pathogenesis of the explored association, such as genetic influence, the physical and emotional impact of the chronic disease, and the effects of the lung disease on the central nervous system. Despite the advances on this theme, the etiologic mechanisms haven't yet been completely clarified. While we can't forget the organic explanation, it is important that the psychological impact carried by the chronic disease is not undervalued, as the patients begin to face themselves in a different way, unable to look after their relatives and even themselves. The treatment includes pharmacologic and non-pharmacologic therapeutics,

those already established and in constant evolution, for the lung disease, in addition to the psychological and behavioral intervention.

Conclusion: There is no doubt about the fact that chronic obstructive pulmonary disease is no longer an exclusively lung disease, but it is the tip of the iceberg that dissimulates the deep impact on organic systems. The psychological impact of the chronic pulmonary disease begins to conquer a highlight in a context dominated by clinical and laboratorial quantified alterations. The intervention on both pulmonary and emotional outcomes, as well as family and social relationships, seems to be the answer to the search for the balance required for the patient's well-being.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease; extra-pulmonary systemic manifestations; depression; anxiety; quality of life; treatment; psychological intervention

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma das principais causas de morbidade crónica, de perda de qualidade de vida e de mortalidade, estando ainda previsto o aumento do seu impacto nas próximas décadas. A DPOC constitui assim, hoje e cada vez mais, um dos problemas de saúde pública de maior magnitude na nossa sociedade, sendo previsível que constitua uma das principais causas de morte no termo das primeiras décadas do século XXI (Maurer *et al*, 2008).

Verifica-se, assim, uma tendência para o aumento significativo, a médio e longo prazo, da perda de funcionalidade da população activa e dos custos directos decorrentes da DPOC, que urge contrariar, uma vez que se prevêem mais agudizações e internamentos hospitalares, maior volume de prescrição de fármacos, bem como mais actos de reabilitação, de oxigenoterapia e ventilação não invasiva domiciliárias (Barnes & Celli, 2009).

É agora conhecido que a DPOC se encontra associada a distúrbios sistémicos com significativo impacto nas consequências da doença crónica e cuja prevalência tem sido atribuída a um estado ampliado de inflamação sistémica. Contudo, não está ainda esclarecido se estes distúrbios co-mórbidos representam as consequências da doença pulmonar, ou se é a própria DPOC que devia ser considerada como uma doença sistémica (Huertas & Palange, 2011).

A presença de uma doença co-mórbida vem alterar o impacto da DPOC (Barnes & Celli, 2009). É o que acontece quando um quadro depressivo e ansioso se revela no contexto da doença respiratória crónica. Numa sociedade envelhecida e polimórbida, adquire relevância particular e amplificada o facto de alguns estudos efectuados em populações de pacientes com DPOC revelarem que cerca de dois terços apresentam depressão moderada a grave. Mais preocupante ainda é o facto de que menos de um terço dos pacientes está a receber tratamento

apropriado para o seu quadro depressivo, como concluído em vários estudos (Maurer *et al*, 2008).

Ansiedade e depressão são comorbilidades muito comuns na DPOC e apresentam um impacto significativo nos pacientes, suas famílias, na sociedade e no curso da doença (Maurer *et al*, 2008), nomeadamente maior risco de mortalidade, hospitalizações mais longas, maior dificuldade na cessação dos hábitos tabágicos (Ng *et al*, 2007), bem como afecção das relações conjugais e familiares (Meier *et al*, 2011).

O objectivo deste trabalho de revisão prende-se com a necessidade de explorar o conhecimento actual na área da depressão e ansiedade como distúrbios co-mórbidos num contexto de DPOC, um tópico que continua a intrigar a comunidade científica apesar dos avanços significativos na compreensão desta associação. Prevalece a necessidade de alertar consciências, quer dos pacientes, seu sistema de apoio familiar e social e profissionais de saúde que deles cuidam, para o quão vulneráveis ao declínio do estado de saúde física e emocional (já deteriorados pela doença respiratória crónica por si só) os sintomas depressivos os tornam.

DESENVOLVIMENTO

DPOC

Definição

A DPOC é definida, de acordo com as Diretrizes do GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), como uma doença prevenível e tratável com alguns efeitos sistémicos que podem contribuir para o agravamento do estado de saúde do paciente. O seu componente pulmonar é caracterizado por obstrução ao fluxo de ar que não é completamente reversível. A limitação do débito aéreo é geralmente progressiva e encontra-se associada a uma resposta inflamatória anormal por parte dos pulmões a gases e partículas tóxicas. A remodelação das vias aéreas está frequentemente associada a destruição do parênquima e desenvolvimento de enfisema (GOLD, 2011).

Epidemiologia

A OMS estima que a doença atinja 210 milhões de pessoas em todo o mundo, 64 milhões dos quais são sintomáticas.

A prevalência da doença varia nas diferentes regiões do mundo: o Pacífico Ocidental regista o maior número de casos sintomáticos (20.2 milhões), seguido pelo Sudoeste Asiático (13.9 milhões), surgindo em último lugar África com 1.5 milhões de casos sintomáticos (Araújo, 2008).

É sabido que o principal factor desencadeante da DPOC é o fumo do tabaco. Infelizmente, o tabagismo continua a ser altamente prevalente em muitos países, sobretudo nos de baixo e médio rendimento *per capita*.

A poluição no interior das habitações é um dos factores extrínsecos que também contribuem para o eclodir da doença, particularmente se são usados combustíveis sólidos para

cozinhar e para o aquecimento. Este factor é de grande relevância, sobretudo em países com baixo rendimento *per capita*.

A DPOC é também uma doença grave, condicionando graus de incapacidade relevantes e com elevada mortalidade. De facto, é responsável por 3 milhões de mortes anuais, o que a coloca em quarto lugar como principal causa de morte, responsável por 5.1% dos óbitos no mundo. Estima-se que em 2020 esta atinja o terceiro lugar, seguidamente à Doença Cardíaca Isquémica e ao Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Araújo, 2008).

A DPOC é um pouco mais prevalente no homem do que na mulher. Assim, do total de 3.025.000 óbitos anuais, 1.620.000 ocorrem em homens (53.5%) e 1.405.000 em mulheres (46.5%). Esta diferença é contudo inferior à que historicamente se descreve, o que será em parte explicável pela subida da prevalência de tabagismo na mulher e pela maior exposição à poluição interior nas actividades domésticas (combustíveis sólidos) (Araújo, 2008).

Existem assinaláveis variações de mortalidade nos diversos países, sendo menor nos países de alto rendimento, onde é a 5ª causa de morte, responsável por 287.000 óbitos (3.4% do total), 162.000 nos homens e 125.000 nas mulheres. O Banco Mundial estima que a DPOC seja responsável por mais de 29 milhões de anos de incapacidade (DALY's – *disability-adjusted life-years*) e por um milhão de anos de vida perdidos em todo o mundo (Araújo, 2008).

Os dados da prevalência da DPOC conhecidos em Portugal têm sido publicados por João Cardoso *et al.* A prevalência apontada por este indica 5,4%, calculada a partir duma amostra de 1348 indivíduos, representativa da população portuguesa.

Fica a sensação de que a doença poderá estar subvalorizada e subdiagnosticada, sendo também relevantes as estimativas apresentadas no trabalho “Carga de Doença Atribuível ao Tabagismo” de Miguel Gouveia, Margarida Borges, António Vaz Carneiro *et al.* Essa estimativa foi calculada usando o DisModel II e os dados das estatísticas de saúde do INSA

(Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge) e a base de dados Pneumobil 2001, e aponta para uma prevalência de 5,267 no homem e de 4,031 na mulher. De acordo com o estudo BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) (Bárbara *et al*, 2010), uma iniciativa desenvolvida com o propósito de fornecer métodos estandardizados na medição da prevalência da DPOC nos diversos países, a prevalência dos estádios GOLD 1 e 2 encontrada em Portugal é superior na faixa etária a partir dos 70 anos e, quer nesta faixa etária quer em todas as outras, o género masculino apresenta sempre maior prevalência do que o género feminino. A prevalência do estágio GOLD 1 ou superior foi bastante superior à encontrada para o GOLD 2 ou superior (14.2% *versus* 7.3%).

A DPOC, em Portugal, constitui a 2ª causa de internamento por doença respiratória e a mortalidade nos doentes internados tem um valor relevante. Contudo, tem vindo a decrescer, tendo passado de 8,7% em 2002 para 7,2% em 2007, o que é um indicador favorável, podendo indiciar um melhor controlo da doença. A distribuição dos internamentos por DPOC por 100.000 habitantes, não é homogénea, encontrando-se maior incidência de internamentos nas Regiões de Lisboa e Vale do Tejo.

Quanto ao custo estimado dos doentes com DPOC, atingirá os 242 milhões de euros, 197 dos quais atribuíveis ao tabaco.

Quanto à mortalidade por DPOC em Portugal, os últimos dados disponíveis referem-se a 2003 (INE, *Mortality Statistics WHO*) e com 2682 óbitos, colocam a DPOC como 5ª causa de mortalidade, a seguir às doenças cardio-cerebro-vasculares (25.941 óbitos), à diabetes (4.551 óbitos), às pneumonias (384 óbitos) e ao cancro do pulmão, traqueia e brônquios (que totalizam 3161 óbitos). Este número representa 2,5% da totalidade dos óbitos, sendo 3,2% no homem e 1,7% na mulher. Estes números sugerem que, em Portugal, as mulheres têm menor risco de morrer de DPOC do que noutros pontos do mundo, o que poderá ser em parte

explicável por uma relativa baixa prevalência de mulheres fumadoras (dado que parece tender a modificar-se) e pelo facto da maioria das mulheres portuguesas não estar exposta a combustíveis sólidos, no ambiente doméstico.

Factores de risco

O principal factor desencadeante da DPOC é o fumo do tabaco, tanto para fumadores activos como para os que a ele estão expostos passivamente. Existe um dramático sinergismo entre DPOC e tabagismo, levando a que, quer a prevalência, quer a mortalidade da doença, estejam aumentadas nos fumadores, havendo uma relação dose dependente. Ao tabaco são atribuíveis mais de 85% dos casos de DPOC.

Existem outros factores extrínsecos documentados, segundo o GOLD, que incluem:

- poluição no interior das habitações, particularmente se são usados combustíveis sólidos (madeira, por exemplo) para cozinhar e para o aquecimento;
- poluição exterior também é relevante, particularmente no que concerne às pequenas partículas e aos dióxidos de enxofre e de azoto, sendo as grandes fontes de produção destes poluentes o trânsito automóvel e as chaminés industriais;
- poluição no ambiente de trabalho , quer por poeiras, quer por vapores, irritantes e fumos;
- infecções frequentes das vias aéreas inferiores, particularmente nas crianças;
- factores genéticos como a deficiência de α 1-antitripsina (A1 ATD);
- outros factores incluem: desenvolvimento e crescimento pulmonar, sexo masculino, idade avançada e baixas condições socioeconómicas.

A História Natural da DPOC

Charles Fletcher foi pioneiro no reconhecimento dos riscos dos hábitos tabágicos e da presença de uma acelerada taxa de declínio do VEMS (volume expiratório máximo no 1º segundo) em fumadores susceptíveis, no percurso até ao quadro debilitante característico da DPOC como desfecho. Uma das conclusões reportou ao facto de que parar de fumar retardaria a taxa de declínio do VEMS aproximando-o das taxas de redução em não-fumadores. Este facto estabeleceu o pilar científico para a indicação da cessação tabágica em todos os estádios da doença (Petty, 2006).

O trabalho de Burrows and Earle reconheceu que os pacientes com baixa percentagem de VEMS/CVF (capacidade vital forçada) sofreriam um rápido declínio do VEMS com o passar do tempo; pacientes com taxa de declínio mais acelerada apresentavam o pior prognóstico. Este fenómeno foi nomeado como “O Efeito Corrida de Cavalos”. A descoberta estabeleceu também a importância da identificação e intervenção precoces (Petty, 2006).

A história natural da DPOC inicia-se com eventos bioquímicos e celulares complexos nas vias aéreas de pequeno calibre e alvéolos circundantes. Cedo no desenvolvimento da doença, o dano estrutural conduz a perda da elasticidade da estrutura de suporte. Concomitantemente, os pulmões começam a aumentar de tamanho e a CVF também aumenta, o que resulta em alterações fisiológicas precoces que podem ser identificadas de imediato através da espirometria. Na altura em que os sinais clínicos estão presentes, a DPOC já se encontra num estágio moderado a grave.

A evidência patológica de enfisema pode derivar de estudos de TC ou de material de ressecção.

O dano inicial induzido pelo tabaco aos pulmões humanos parece localizar-se às pequenas vias aéreas de condução e alvéolos circundantes. Uma vez danificados os alvéolos, ou mesmo

irreversivelmente perdidos, a estrutura de suporte elástica do pulmão é reduzida: isto resulta em perda da retracção elástica e resistência das vias aéreas aumentada uma vez que estas já não estão limitadas pelas forças de tracção radial das ligações alveolares circundantes. O processo inflamatório localizado à parede das pequenas vias aéreas e sua correspondente remodelação contribuem também para a redução do lúmen das mesmas (Petty, 2006).

As causas inter-relacionadas de obstrução aérea na DPOC incluem, portanto, uma combinação de inflamação e remodelação das vias aéreas, fenómenos de broncospasmo, hipersecreção mucosa e perda do suporte elástico. Existe uma complexa inter-relação entre estes fenómenos, o que resulta numa redução progressiva do fluxo expiratório, como pressuposto pelo VEMS (Petty, 2006).

Estágios precoces de enfisema são caracterizados por uma diminuição da elasticidade e aumento do volume pulmonar com aumento da CVF: esta é a razão pela qual o rácio VEMS/CVF representa um teste com maior sensibilidade para estadios precoces da obstrução das vias aéreas (Petty, 2006).

Fisiopatologia

A DPOC é classicamente descrita como manifestando-se, essencialmente, em dois fenótipos clínicos: bronquite e enfisema.

A bronquite crónica é definida clinicamente como uma tosse produtiva presente na maior parte dos dias, durante pelo menos três meses, em dois ou mais anos consecutivos (Fisher *et al*, 2011).

Apesar de o tabaco ser a causa principal desta afecção, outras etiologias incluem poluentes ambientais e exposição ocupacional.

O essencial da patologia e histologia da bronquite é o mesmo independentemente da etiologia. Ao exame do tecido pulmonar, observa-se um espessamento das paredes brônquicas

com estreitamento do lúmen e rolhões mucosos ou fragmentos mucopurulentos nas vias aéreas. Microscopicamente, estes achados correspondem a hiperplasia das células de Goblet, espessamento da membrana basal subepitelial, fibrose das paredes dos brônquios e hiperplasia das glândulas subepiteliais seromucosas (classicamente definido como Índice de Reid) (Fisher *et al*, 2011). Podem também estar presentes, um infiltrado inflamatório crónico e metaplasia escamosa do epitélio respiratório.

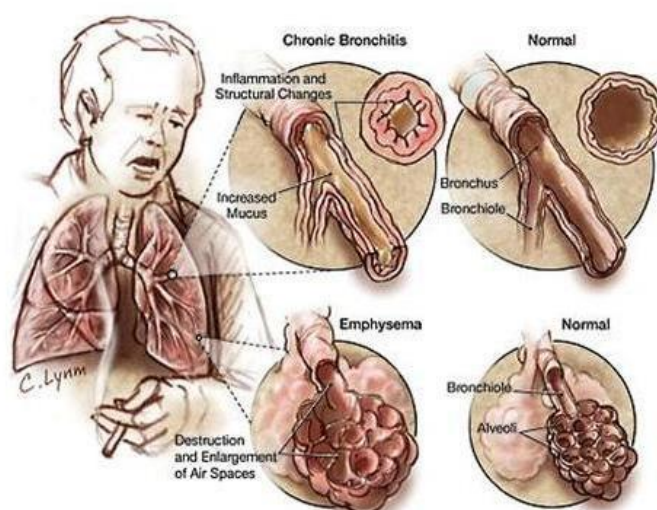


Figura 1. Bronquite crónica e enfisema na DPOC. Retirado de Rinaldi (2011).

Existem vários tipos de enfisema, que partilham em comum o processo de destruição das paredes alveolares com resultante alargamento dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais. A classificação de Pratt (1994) distingue o enfisema em duas formas (classificação de Thurlbeck entre parênteses):

- Enfisema centrolobular (centroacinar) – principalmente provocado pelo tabaco, e o mais associado a este factor de risco. Define-se pela destruição dos alvéolos centrados em redor do bronquíolo respiratório e envolvendo os ácinos proximais e presença de

áreas de pequena destruição dos espaços aéreos, associado a deposição de pigmento (tipicamente mais pronunciada a nível do ápex pulmonar) (Fisher *et al*, 2011).

- O enfisema panlobular (panacinar) encontra-se associado à **A1 ATD**, um distúrbio herdado envolvendo o cromossoma 14. Caracteriza-se por destruição difusa do tecido alveolar com dilatação de pequenos espaços aéreos. A destruição é mais acentuada ao nível das bases pulmonares (Fisher *et al*, 2011).

São encontrados septos alveolares “livres” juntamente com tecido alveolar normal no enfisema centrilobular, enquanto que não é visualizado tecido alveolar normal no panlobular (Fisher *et al*, 2011). Estas duas formas de enfisema são classificadas como difusas e podem provocar deterioração da função pulmonar.

Outros tipos de enfisema incluem: localizado ou acinar distal (parasseptal) (com um ou dois locais de destruição severa do parênquima pulmonar, frequentemente localizada ao extremo do ápex pulmonar, e observação de septos alveolares “livres”) e paracicatricial ou irregular (definido pela destruição alveolar rodeando focos de pulmão cicatrizado; pode ser visto numa variedade de distúrbios pulmonares, desde focos infecciosos cicatrizados até pneumonias intersticiais, bem como pneumoconioses). Estes dois tipos de enfisema não resultam em deterioração da função pulmonar mas podem ser responsáveis por pneumotórax espontâneo (Fisher *et al*, 2011).

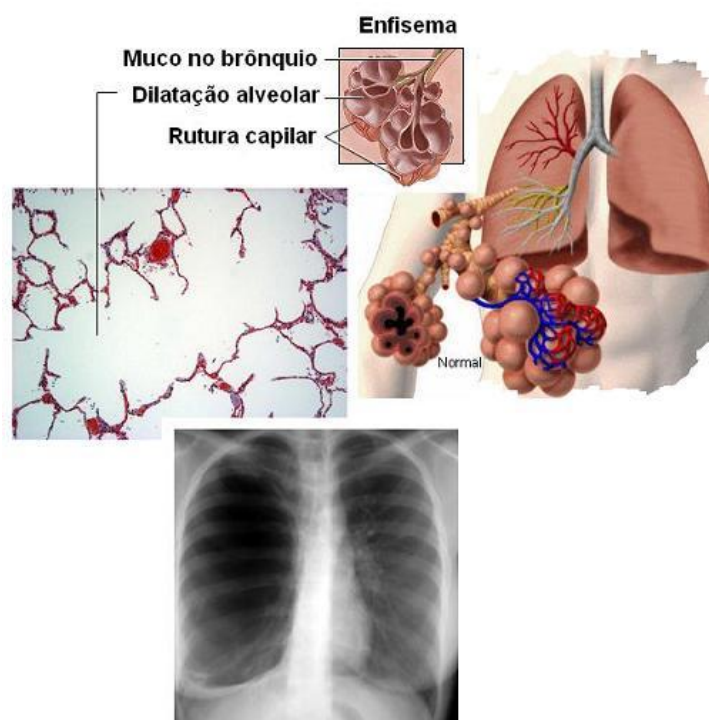


Figura 2. Enfisema na doença pulmonar obstrutiva crónica. Retirado de Júnior (2009).

A obstrução das vias aéreas de pequeno calibre é um achado patológico importante na DPOC (Hogg & Timens, 2009). A sua patologia inclui bronquiolite respiratória e bronquiolite membranosa. Quanto à histomorfologia, caracteriza-se por colecções de macrófagos contendo pigmento dos fumadores localizados ao lúmen dos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos. Caracteriza-se também pela presença de um infiltrado linfocítico nas paredes brônquicas e fibrose peribrônquica com metaplasia do septo alveolar, metaplasia das células de Goblet e estase do muco nos bronquíolos membranosos.

Diferentes pacientes com DPOC exibem diferentes traços característicos de bronquite crónica, enfisema e/ou asma, mas todos exibem sintomas clínicos de obstrução da via aérea.

TC quantitativa ou de alta resolução (TCAR) são úteis para estimar a magnitude do espessamento da parede das vias aéreas e do enfisema (Grydeland *et al*, 2010). Estas proporcionam um protótipo “ex vivo” de caracterização patológica. Tanto o grau de

espessamento como o de enfisema mostram associação com sintomas e sinais respiratórios como dispneia, tosse e respiração ofegante nos pacientes com DPOC (Grydeland *et al*, 2010).

Na patogénese da DPOC participam tanto factores ambientais como factores inerentes ao próprio hospedeiro, pelo que as alterações patológicas e sintomas clínicos manifestados estão invariavelmente ligados à interacção entre os dois grupos de factores intervenientes. Desta interacção nasce a tríade patológica característica da DPOC: estado inflamatório persistente, desequilíbrio protease-antiprotease e stress oxidativo. Esta, por sua vez, resulta em metaplasia e hiperplasia das células mucosas/de Goblet, hipersecreção mucosa, fibrose, alterações do músculo liso e destruição do tecido pulmonar (Fisher *et al*, 2011).

O *Human Genome Project* e o avanço das técnicas de biologia molecular e análise genética, análises de microarray e GWAs (Genome –Wide Association Studies) encontram-se na liderança das novas descobertas das variações genéticas que predisõem a uma maior susceptibilidade para DPOC, função pulmonar e gravidade da doença. De um modo semelhante aos biomarcadores inflamatórios, estes polimorfismos genéticos encontram-se associados ao estado inflamatório, desequilíbrio protease-antiprotease e stress oxidativo.

Stress Oxidativo

O tabagismo crónico expõe a árvore respiratória e os pulmões a espécies reactivas de oxigénio (ROS) resultando em stress oxidativo e dano patológico. Todo este processo desencadeia a produção de outras ROS, peroxidação lipídica e subsequente inflamação pulmonar (Fisher *et al*, 2011).

Por exemplo, o aumento da expressão da 4-hidroxi-2-nonenal, um produto da peroxidação lipídica, está presente tanto no epitélio da via aérea como no do alvéolo, na DPOC. O malondialdeído (MDA), um produto final da peroxidação lipídica, também se encontra aumentado (proporcionalmente à gravidade da doença) (Fisher *et al*, 2011). Tanto o tabaco

como a exposição ao fumo da combustão da madeira (ambos participantes da patogénese da DPOC) vão desencadear a produção de MDA. Em estudos recentes foi observado que em pacientes com DPOC associada ao tabagismo, aumentos no MDA são inversamente proporcionais às alterações do VEMS (Montano *et al*, 2010).

O fumo do tabaco também provoca a formação de depósitos de partículas nos pulmões, com correspondentes aumentos do ferro tecidual (Ghio *et al*, 2008): comparando com não-fumadores e fumadores sem DPOC, os fumadores com DPOC apresentam níveis aumentados de ferro e ferritina e níveis diminuídos de transferrina na lavagem bronco-alveolar (LBA) (Ghio *et al*, 2008). Os autores do mesmo estudo referiram, recentemente, achados semelhantes nos pacientes com A1 ATD. Ghio *et al* demonstrou ainda que o fumo do tabaco desencadeia a produção de ROS através de um mecanismo independente do ferro (Ghio *et al*, 2008). O tabagismo desencadeia o processo inflamatório pulmonar e das vias aéreas, com um correspondente influxo de células inflamatórias incluindo macrófagos e neutrófilos.

Como consequência do stress oxidativo, em particular o associado ao tabagismo, apoptose, autofagia e senescência são potenciais destinos das células pulmonares.

Inflamação

A inflamação na DPOC não é uma entidade isolada mas sim integralmente relacionada com o stress oxidativo e o desequilíbrio protease-antiprotease. O tabagismo e outros poluentes inalados desencadeiam ou activam estes fenómenos.

Pacientes com DPOC, quando comparados com indivíduos controlo, experienciam um estado aumentado de inflamação sistémica reflectida pelos marcadores biológicos como as citocinas e óxido nítrico, que aumentam posteriormente com as exacerbações (Fisher *et al*, 2011). LBA e expectoração também demonstram a presença de um número aumentado de marcadores inflamatórios tais como as citocinas, proteases e receptores solúveis das citocinas.

Os níveis correspondentes das citocinas podem aumentar proporcionalmente à gravidade da DPOC (Fisher *et al*, 2011).

O fumo do tabaco, e talvez a inalação de fumo proveniente de outras fontes, desencadeiam uma resposta inflamatória nos pulmões que resulta numa afluência de diferentes tipos de células inflamatórias: neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, bem como eosinófilos e mastócitos, todos têm sido associados com a bronquite crónica ou DPOC (Fisher *et al*, 2011). Biópsias brônquicas de indivíduos com bronquite crónica e obstrução do débito aéreo (DPOC), comparando com indivíduos normais, mostram níveis aumentados de células T CD3+ e CD8+, macrófagos e uma expressão ampliada de HLA-DR; há ainda demonstração de uma relação inversa entre o número de células T CD8+, neutrófilos e eosinófilos com o VEMS (Fisher *et al*, 2011).

Os pulmões de fumadores com DPOC, quando comparados com indivíduos normais, apresentam aumento das células T CD8+ no parênquima, artérias pulmonares e vias aéreas periféricas. O número de células T CD8+ no parênquima pulmonar e artérias pulmonares de pacientes com DPOC correlaciona-se negativamente com o VEMS (Fisher *et al*, 2011).

Pacientes com DPOC apresentam uma ampliação da expressão de células CXCR3+ (importantes na classe de resposta Th1) no epitélio e submucosa da via aérea e ainda aumento da expressão do CXCR3 ligando, o CXCL10, no epitélio bronquiolar (Fisher *et al*, 2011).

Biópsias brônquicas de pacientes com classificação GOLD 3 e 4 (DPOC grave/muito grave), quando comparados com não-fumadores e fumadores sem DPOC, revelam aumento da expressão da quimiocina CCL5, promotora da quimiotaxia de leucócitos, no epitélio da via aérea e uma correspondente proliferação dos neutrófilos na submucosa da via aérea (Fisher *et al*, 2011).

A gravidade da DPOC é também agravada pelas exacerbações agudas que, por sua vez, se encontram associadas a infecções microbianas e inflamação neutrofílica. Quando comparado

com DPOC estável e indivíduos controlo, pacientes com exacerbações graves apresentam neutrofilia e, por hibridização *in situ*, aumento da expressão do RNA mensageiro (mRNA) da CXCL5 (epithelial derived neutrophil attractant-78), CXCL8 (IL-8), CXCR1 e CXCR2 (Fisher *et al*, 2011).

O tabagismo é um promotor da senescência. Uma das consequências deste fenómeno é o desenvolvimento de um fenótipo inflamatório. Está presente uma activação do factor nuclear- κ B (NF- κ B) nas células alveolares tipo II senescentes, na DPOC. Observa-se ainda que, comparando com não-fumadores, há diminuição da expressão da sirtuina diacetilase (SIRT1), uma proteína anti-inflamatória e anti-envelhecimento que regula negativamente determinados factores de transcrição como o NF- κ B, nos pulmões de pacientes com DPOC (Rajendrasozhan *et al*, 2008). Os marcadores de senescência alveolares e endoteliais, p16 e p21, encontram-se positivamente correlacionados com a obstrução do débito aéreo (VEMS) e com o encurtamento do comprimento dos telómeros em leucócitos de pacientes com DPOC com hipoxémia (Savale *et al*, 2009).

Desequilíbrio Protease-Antiprotease

O componente enfisematoso é consequência deste desequilíbrio, que resulta em destruição do parênquima pulmonar. O clássico exemplo é o que acontece na A1 ATD. No entanto, na patogénese em geral, são as interacções entre as ROS e as proteases ou antiproteases que desencadeiam este desequilíbrio.

Exposição ao fumo do tabaco ou de fogos interiores pode desactivar as antiproteases endógenas, bem como desencadear uma resposta pulmonar aguda que activa macrófagos alveolares residentes e promove novo influxo celular para os pulmões. À medida que a exposição ao fumo continua e se torna cada vez mais crónica, há acumulação contínua de macrófagos, neutrófilos e células T CD8+ nos pulmões. Os macrófagos e neutrófilos libertam

uma variedade de proteases, incluindo a neutrófilo elastase, proteinase 3, metaloproteinases da matriz (MMP) e catepsinas. Fragmentos peptídicos quimiotáticos perpetuam a acumulação de macrófagos e neutrófilos e a destruição pulmonar.

Estudos genéticos identificaram um polimorfismo de um nucleótido único (SNP) na MMP-12 que protege a função pulmonar e diminui o risco de DPOC em fumadores adultos (Fisher *et al*, 2011).

Dois estudos japoneses, com recurso a TC ou TCAR de forma a caracterizar a presença e gravidade do enfisema, identificaram um SNP na MMP-9 que está associado ao desenvolvimento de enfisema induzido pelo tabagismo (Fisher *et al*, 2011).

O SERPINE2, um inibidor da activação das MMP e da destruição da matriz extracelular, foi relacionado com a DPOC como um potencial gene de susceptibilidade (Fisher *et al*, 2011).

Manifestações clínicas

Os sintomas característicos são dispneia, tosse e produção de expectoração (GOLD, 2011).

A dispneia, um sintoma cardinal da DPOC, é tipicamente progressiva, agrava com o exercício físico e é persistente. Constitui uma causa *major* de incapacidade e ansiedade associadas à doença.

A tosse crónica, frequentemente o primeiro sintoma de uma DPOC em desenvolvimento, é muitas vezes percebida pelo paciente como uma consequência expectável do tabagismo e/ou exposições ambientais. Inicialmente, esta tosse pode ser intermitente mas, mais tarde, manifesta-se todos os dias, eventualmente várias vezes por dia. A tosse crónica na DPOC pode não ser produtiva. Em alguns casos, pode desenvolver-se uma limitação significativa do débito aéreo sem a presença de tosse.

A produção regular de expectoração durante pelo menos três meses em dois anos consecutivos constitui a definição epidemiológica de bronquite crónica. A presença de expectoração purulenta reflecte um aumento dos mediadores inflamatórios, e o seu desenvolvimento pode identificar o início de uma exacerbação bacteriana.

Outros sintomas incluem dificuldade respiratória e aperto torácico, cuja ausência não exclui o diagnóstico de DPOC.

Fadiga, perda de peso e anorexia constituem problemas comuns em pacientes com DPOC grave e muito grave. São importantes do ponto de vista prognóstico e podem ser indicadores de outras doenças, como, por exemplo, tuberculose e neoplasia pulmonar, pelo que devem ser alvo de investigação.

Sintomas de depressão e/ou ansiedade merecem investigação específica na história clínica, uma vez que são comuns na DPOC e se encontram associados a um maior risco de exacerbações e pior estado de saúde.

Os sintomas apresentados não se relacionam directamente com o estágio GOLD.

Diagnóstico

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em todos os doentes com mais de 40 anos, que apresentem tosse crónica ou produção de expectoração, dispneia, ou história de exposição a factores de risco para a doença (GOLD, 2011).

O diagnóstico exige a realização de espirometria, a fim de confirmar a presença de limitação obstrutiva do fluxo aéreo. Esta limitação ventilatória não é completamente reversível após administração de um broncodilatador.

Considera-se que existe obstrução brônquica, e portanto DPOC, quando após administração de um broncodilatador a relação VEMS/CVF é menor do que 70%.

Os doentes que sofrem de tosse crónica e de produção de expectoração e apresentam história de exposição a factores de risco devem ser examinados para avaliação da limitação das vias aéreas, mesmo na ausência de dispneia.

A espirometria é, assim, fundamental, no diagnóstico e avaliação da DPOC, por ser o meio mais objectivo, padronizado e facilmente reprodutível de medir o grau de obstrução das vias aéreas.

Em 2001, foi lançada a iniciativa GOLD (pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e *Lung Division of the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)*) que veio oferecer uma nova classificação da gravidade da DPOC (Petty, 2006). A estratégia original para chegar a esta classificação baseava-se no VEMS e era designado como um sistema de estadiamento porque se acreditava, na altura, que a maioria dos pacientes seguia um padrão de progressão da doença, no qual o grau de gravidade da DPOC acompanhava a limitação do débito aéreo. Dez anos depois, a espirometria pós-broncodilatador continua a ser necessária para o diagnóstico e avaliação da magnitude da gravidade da DPOC. Por outro lado, o grau de reversibilidade da limitação do débito aéreo, através da medição do VEMS antes e após um broncodilatador ou corticosteróide, nunca mostrou acrescentar informação ao diagnóstico da doença, ao diagnóstico diferencial com a asma, ou prever a resposta a uma terapêutica a longo prazo com broncodilatadores ou corticosteróides, pelo que esta estratégia deixou de ser recomendada.

A avaliação da DPOC deve considerar os seguintes aspectos da doença separadamente:

- Grau actual dos sintomas: para este propósito, o GOLD recomenda o uso do questionário *Modified Medical Research Council (mMRC)*, que avalia o grau de incapacidade provocada pela dificuldade respiratória e “prevê” o futuro risco de mortalidade, ou o *COPD Assessment Test (CAT)*, uma medida do declínio do estado

de saúde na DPOC que abrange 8 itens e faz uma cobertura mais ampla do impacto da doença na vida diária e bem-estar dos pacientes (GOLD, 2011).

- Gravidade da anomalia espirométrica, que permite a seguinte classificação baseada no VEMS pós-broncodilatador, em pacientes com VEMS/CVF <0.70:

GOLD 1: Grau Ligeiro

A espirometria revela um VEMS $\geq 80\%$ do previsto.

GOLD 2: Grau Moderado

A espirometria revela um VEMS <80% do previsto, mas $\geq 50\%$.

GOLD 3: Grau Grave

A espirometria revela um VEMS <50% do previsto, mas $\geq 30\%$.

GOLD 4: Grau Muito Grave

A espirometria revela um VEMS <30% do previsto.

Contudo, existe apenas uma fraca correlação entre o VEMS obtido, os sintomas e a deterioração da qualidade de vida relacionada com o estado de saúde (GOLD, 2011).

- Avaliação do risco de exacerbação: esta é definida como um evento agudo caracterizado pelo agravamento dos sintomas respiratórios, que vai para além das variações normais diárias, e conduz a alteração da medicação. A taxa a que estas exacerbações ocorrem varia muito entre os pacientes. O melhor indicador da

ocorrência de exacerbações frequentes (duas ou mais exacerbações por ano) é a história de episódios anteriores tratados. Para além disso, um agravamento da limitação do débito aéreo encontra-se associado a um aumento da prevalência das exacerbações e do risco de mortalidade (GOLD, 2011). Cerca de 20% dos pacientes GOLD 2 (limitação moderada do débito aéreo) pode experienciar frequentes exacerbações que exigem antibioterapia e/ou tratamento com corticosteróides sistémicos. O risco de exacerbação aumenta significativamente nos estádios GOLD 3 (grave) e GOLD 4 (muito grave) (GOLD, 2011). Uma vez que as exacerbações aceleram o declínio da função pulmonar, a deterioração do estado de saúde e aumentam o risco de mortalidade, a avaliação do risco de exacerbação pode também ser visto como uma medida de avaliação do risco de maus resultados no geral.

- Presença de comorbilidades

Manifestações Sistémicas e Comorbilidades

Em muitos pacientes com DPOC, a doença encontra-se associada a várias manifestações sistémicas que podem efectivamente resultar em capacidade funcional deteriorada, maior grau de dispneia, pior qualidade de vida e mortalidade ampliada.

As manifestações melhor reconhecidas incluem:

- Atrofia do músculo esquelético
- Caquexia: diminuição da percentagem de massa magra
- Cancro do pulmão
- Hipertensão pulmonar
- Doença cardíaca isquémica: disfunção endotelial

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Osteoporose
- Anemia
- Diabetes
- Síndrome metabólico
- Apneia obstrutiva do sono
- Depressão e ansiedade

Não há dúvida de que os distúrbios co-mórbidos aumentam os riscos de hospitalização e mortalidade em pacientes com DPOC, principalmente à medida que a obstrução das vias aéreas se vai tornando cada vez mais grave. Para além disso, as comorbilidades associadas aumentam significativamente os encargos económicos dos cuidados de saúde da DPOC (Barnes & Celli, 2009).

Existem duas perspectivas diferentes em relação às associações observadas entre DPOC e as suas manifestações e comorbilidades. Para muitos, estas são o resultado de um “extravasamento” sistémico dos eventos inflamatórios e reparadores que ocorrem nos pulmões de pacientes com DPOC, com a doença a permanecer no centro de todo o processo, enquanto noutra perspectiva as manifestações pulmonares da DPOC constituem mais uma forma de expressão do estado inflamatório sistémico que se caracteriza por um compromisso de múltiplos órgãos (Barnes & Celli, 2009). Ambas as perspectivas merecem mérito mas implicam diferentes conceitos e, conseqüentemente, diferentes conseqüências terapêuticas importantes.

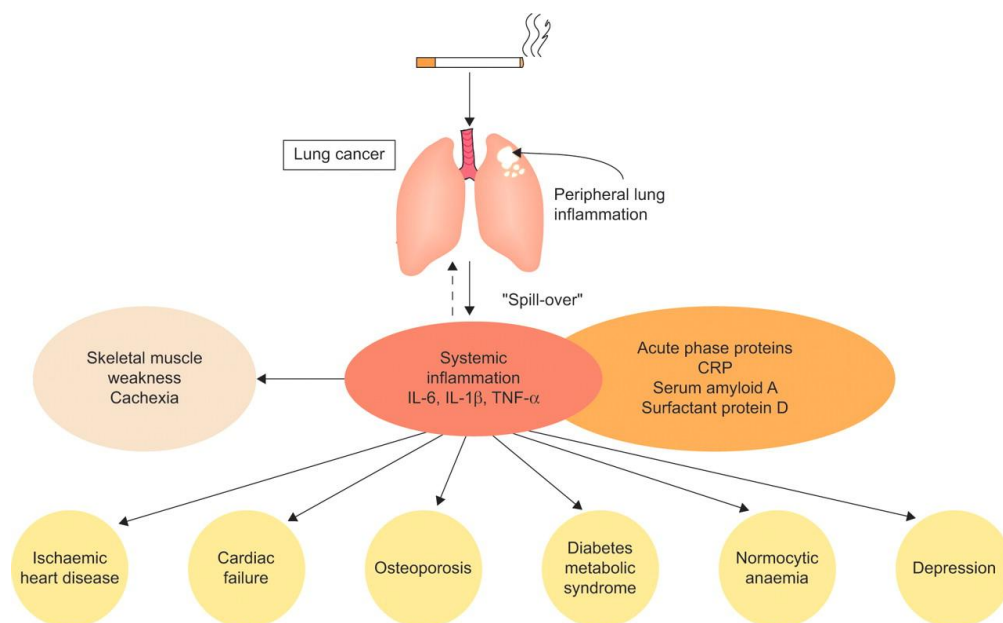


Figura 3. Efeitos sistémicos e comorbilidades da doença pulmonar obstrutiva crónica. Retirado de Barnes & Celli (2009).

Tratamento das comorbilidades

Está a tornar-se cada vez mais evidente, a partir de uma série de estudos observacionais, que o tratamento das doenças co-mórbidas pode ter algum benefício inesperado na DPOC.

Estudos observacionais e epidemiológicos têm sugerido que algumas terapêuticas, tais como as estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) utilizados nos distúrbios co-mórbidos, podem, aparentemente, ter um impacto benéfico na DPOC, com uma diminuição das exacerbações e da mortalidade. Este facto pode reflectir os efeitos benéficos destes fármacos nas comorbilidades associadas à DPOC, como a doença cardiovascular, mas pode estar implícito também um efeito terapêutico a nível do processo inflamatório patológico que ocorre na DPOC (Barnes & Celli, 2009).

Tratamento da DPOC

Uma vez que as comorbilidades e características sistémicas da DPOC são muito comuns, é importante considerá-las no plano de tratamento da DPOC.

A primeira abordagem envolve a supressão da inflamação pulmonar numa tentativa de prevenir as doenças sistémicas associadas, se estas forem provocadas ou exacerbadas pela disseminação dos mediadores inflamatórios dos pulmões para a circulação sistémica.

A segunda abordagem reporta ao tratamento da doença sistémica numa perspectiva de ver se esta acção tem um impacto benéfico na doença pulmonar da DPOC.

No entanto, tem sido difícil descobrir tratamentos inovadores para a DPOC, para além dos broncodilatadores. O outro aspecto que está agora a surgir é que os tratamentos direccionados a determinadas comorbilidades podem também, inesperadamente, beneficiar no campo da DPOC e, de facto, providenciar as bases para futuras abordagens terapêuticas (Barnes & Celli, 2009).

Os broncodilatadores inalados aliados à cessação tabágica e à oxigenoterapia de longa duração (em pacientes hipoxémicos) são as únicas terapêuticas médicas que demonstraram ter impacto na redução da mortalidade (Tidwell *et al*, 2012). As abordagens cirúrgicas incluem o transplante pulmonar e a cirurgia de redução de volume pulmonar.

Tratamento farmacológico da DPOC

Broncodilatadores

Efeitos respiratórios:

- Melhoria da obstrução do fluxo aéreo
- Diminuição da hiperinsuflação estática e dinâmica

- Redução das exacerbações
- Aumento da resistência ao exercício
- Diminuição da dispneia funcional

Efeitos sistémicos:

- Melhoria da qualidade de vida
- Podem provocar ansiedade, tremores e xerostomia

Corticosteróides inalados

Efeitos respiratórios:

- Melhoria da obstrução do fluxo aéreo
- Diminuição da hiperinsuflação estática e dinâmica
- Diminuição dos linfócitos CD8+ na biopsia da via aérea
- Redução das exacerbações
- Aumento da resistência ao exercício
- Diminuição da dispneia funcional

Efeitos sistémicos:

- Melhoria da qualidade de vida
- Podem diminuir os níveis de marcadores inflamatórios (PCR e TNF- α)
- Aumento do risco de pneumonia

Tratamento não farmacológico da DPOC

Cirurgia de redução do volume pulmonar (CRVP)

Este tipo de cirurgia envolve a remoção de 20% a 30% de cada pulmão e tem como alvo os segmentos mais atingidos pelo enfisema. Pacientes que apresentem enfisema heterogéneo do lobo superior e baixa capacidade de exercício foram identificados como um subgrupo na

DPOC que pode beneficiar deste tipo de cirurgia. Este subgrupo exclui pacientes com VEMS e capacidade de difusão inferiores a 20% devido aos elevados riscos cirúrgicos (Anantham & Ernst, 2010).

As principais limitações da CRVP incluem um risco de mortalidade a curto prazo de cerca de 5%, taxa de complicações peri-operatórias de 9% e complicações pós-operatórias em 58.7% dos casos com elevado risco para reintubação (21.8%), arritmias (18.6%), pneumonia (18.2%), readmissão nos cuidados intensivos (11.7%), traqueotomia (8.2%) e pneumomediastino com duração média de sete dias (90%) (Anantham & Ernst, 2010), pelo que nem sempre é oferecido este procedimento aos pacientes que dele podem beneficiar devido às elevadas mortalidade e morbilidade (Chihara, 2011). Na tentativa de ultrapassar estas limitações, e também pelo facto de os critérios de selecção serem muito restritivos excluindo efectivamente muitos pacientes, foi dado ênfase ao desenvolvimento de novas abordagens menos invasivas (Anantham & Ernst, 2010): técnicas broncoscópicas com indicação no enfisema heterogéneo, tais como, bloqueadores endobrônquicos, válvulas endobrônquicas e ablação térmica com vapor (doses controladas de vapor, quando aplicadas numa via aérea segmentar, podem provocar uma resposta inflamatória que resulta em redução do volume pulmonar); com indicação no enfisema homogéneo, tal como stents de bypass das vias aéreas; e técnicas com indicação tanto no enfisema heterogéneo como homogéneo, como selantes biológicos e implantes das vias aéreas (Anantham & Ernst, 2010).

Efeitos respiratórios:

- Melhoria da obstrução do fluxo aéreo
- Diminuição da hiperinsuflação estática e dinâmica
- Melhoria das trocas gasosas
- Diminuição da dispneia funcional

- Melhoria da função dos músculos respiratórios
- Aumento da resistência ao exercício

Efeitos sistémicos:

- Aumento do IMC
- Melhoria da osteoporose
- Melhoria da qualidade de vida
- Melhoria do BODE índice (índice de massa corporal, grau de obstrução, dispneia e capacidade de exercício)
- Pode aumentar a sobrevida

Reabilitação pulmonar

Efeitos respiratórios:

- Atraso da hiperinsuflação dinâmica
- Aumento da resistência ao exercício
- Diminuição da dispneia funcional

Efeitos sistémicos:

- Melhoria do score BODE
- Pode aumentar a sobrevida

Oxigenoterapia

Efeitos respiratórios:

- Prevenção da progressão da hipertensão pulmonar
- Aumento da resistência ao exercício
- Diminuição da dispneia no exercício

Efeitos sistémicos:

- Melhoria da sobrevida

Cessaçãõ tabágica

A abstinência tabágica é a única estratégia que demonstrou, inequivocamente, atrasar a progressão da DPOC (Tashkin *et al*, 2011).

O tartrato de vareniclina, um agonista parcial com elevada afinidade para os receptores colinérgicos nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, poderá, hipoteticamente, reduzir a dependência tabágica e os sintomas de abstinência ao estimular a libertação de dopamina através da sua propriedade agonista e reduzir também os efeitos de reforço dos hábitos tabágicos ao bloquear a ligação da nicotina através da sua propriedade antagonista (Tashkin *et al*, 2011). Em pacientes com DPOC leve a moderada, 12 semanas de tratamento com este composto demonstraram eficácia superior ao placebo para abstinência tabágica persistente tanto no fim do tratamento como durante o *follow-up* subsequente de um ano (Tashkin *et al*, 2011).

Transplante pulmonar

Como a DPOC tende a progredir lentamente e a sobrevivência a longo prazo é possível mesmo em estagios avançados da doença, a altura exacta para oferecer a possibilidade de transplante permanece incerta (Diamond & Kotloff, 2010). A selecção de candidatos para transplante requer uma apreciação da história natural da doença pulmonar avançada, assim como do impacto das características “pré-transplante” do paciente nos resultados pós-transplante. O transplante pulmonar constitui uma opção terapêutica num largo espectro de distúrbios pulmonares crónicos debilitantes das vias aéreas, parênquima e vascularização. A DPOC constitui a principal indicação e, juntamente com a A1 ATD, representa quase metade

de todos os procedimentos realizados por todo o mundo. Outras indicações incluem fibrose idiopática pulmonar (19% dos casos) e fibrose quística (17%) (Kotloff & Kreider, 2008).

As recomendações actuais apoiam-se na utilização do BODE índice para os critérios de selecção para transplante (Diamond & Kotloff, 2010). As *guidelines* de auxílio à escolha dos candidatos com DPOC para transplante incluem um BODE índice de 7 a 10 ou pelo menos um dos seguintes itens: antecedente de hospitalização por exacerbação associada a hipercápnia aguda (PCO₂ superior a 50 mmHg); hipertensão pulmonar ou *cor pulmonale*, ou ambos, apesar de ter sido instituída oxigenoterapia; VEMS inferior a 20% ou enfisema com distribuição homogénea (Kotloff & Kreider, 2008).

Apesar de ambos os procedimentos, transplante de um único pulmão e bilateral, serem apropriados na DPOC, o transplante bilateral tornou-se o procedimento predilecto, principalmente nos pacientes com menos de 60 anos, para os quais parece oferecer sobrevida superior e benefícios funcionais (Diamond & Kotloff, 2010).

O transplante pulmonar representa a única intervenção capaz de melhorar substancialmente os resultados a longo prazo em pacientes com DPOC com doença muito avançada (Palmer & Todd, 2010).

Novas Terapêuticas

Inibidores da fosfodiesterase 4

São os mais desenvolvidos de entre os tratamentos anti-inflamatórios inovadores para a DPOC.

O roflumilaste, um inibidor selectivo, é um anti-inflamatório com impacto na função pulmonar em pacientes com DPOC. Em pacientes com obstrução das vias aéreas mais grave (VEMS inferior a 50%), estádios GOLD 3 e 4, fenótipo clínico de bronquite crónica e antecedentes de exacerbações agudas, este composto reduz a frequência das exacerbações

quando administrado em combinação com broncodilatadores de curta acção, broncodilatadores de acção prolongada ou corticosteróides inalados. O roflumilaste é, geralmente, bem tolerado mas os efeitos adversos mais comuns incluem diarreia, náuseas, perda de peso e cefaleias. As principais acções do roflumilaste incluem: redução da expressão do factor de necrose tumoral α (TNF- α) e leucotrienos C4 e B4; redução da produção de citocinas e proliferação de linfócitos; redução da expressão das interleucinas 6 e 8 (IL-6 e IL-8), da fagocitose e quimiotaxia; redução da desgranulação, do ácido araquidónico e das espécies reactivas de oxigénio; redução da permeabilidade vascular e da expressão de moléculas de adesão; e redução da secreção de neuropeptídeos. Apesar de haver melhoria da função pulmonar e redução da frequência das exacerbações, apenas se verificou uma leve melhoria dos sintomas respiratórios e da qualidade de vida, visto que se trata de um composto com principal efeito anti-inflamatório (Field, 2011).

Inibidores do factor nuclear- κ B

O NF- κ B é o responsável pela regulação de quimiocinas, TNF- α e outras citocinas inflamatórias, bem como MMP-9. É activado em macrófagos e células epiteliais de pacientes com DPOC, principalmente durante as exacerbações. Esta activação está também implicada na inflamação sistémica e pode estar envolvida na fraqueza muscular em pacientes com DPOC. Ao ser implicada na atrofia muscular, a inibição do NF- κ B pode prevenir esta consequência em animais. A activação deste factor tem também sido associada a várias das comorbilidades na DPOC, incluindo doença cardiovascular, neoplasia do pulmão, osteoporose e diabetes (Barnes & Celli, 2009).

Mesmo existindo várias abordagens possíveis para a inibição do NF- κ B, são os pequenos inibidores moleculares da NF- κ B cinase (IKK)2 os mais promissores.

A preocupação relativamente a este tipo de inibidores prende-se com o facto de que uma inibição do NF- κ B a longo prazo pode resultar em supressão imunológica e debilitar as defesas do hospedeiro, uma vez que os ratos aos quais faltam os genes NF- κ B-associados acabam por perecer a septicemia (Barnes & Celli, 2009).

Inibidores da MAPK p38

A MAPK p-38 (*mitogen-activated protein kinase*) é activada pelo stress celular nos macrófagos alveolares de pulmões com DPOC, indicando a activação desta via na DPOC, e regula a expressão de citocinas inflamatórias, incluindo CXCL8, TNF- α e MMP. Vários pequenos inibidores moleculares desta cinase têm sido desenvolvidos (Barnes & Celli, 2009).

Um potente inibidor da isoforma p38- α , SD-282, é eficaz na inibição da libertação do TNF- α de macrófagos pulmonares humanos *in vitro* e o mesmo inibidor é também eficaz na supressão da inflamação num modelo de tabagismo da DPOC em ratos nos quais os corticosteróides são ineficazes.

Foram iniciados ensaios clínicos sobre esta classe de inibidores mas têm sido reportados grandes problemas a nível de efeitos secundários e toxicidade, o que indica que é provável ser necessária a distribuição destes fármacos por via inalatória numa tentativa de reduzir a exposição sistémica (Barnes & Celli, 2009).

Antioxidantes

A diminuição do stress oxidativo em pacientes com DPOC deveria proporcionar benefício clínico ao reduzir a inflamação e ao reverter a resistência aos corticosteróides. Uma vez que o stress oxidativo sistémico pode ser uma parte importante da inflamação sistémica, os antioxidantes apresentam-se como uma abordagem terapêutica atractiva.

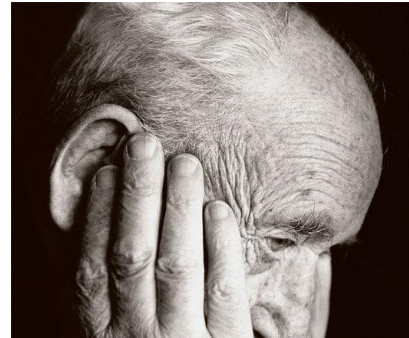
Os antioxidantes disponíveis na actualidade, tais como a N-acetilcisteína, desiludiram na redução da progressão do declínio da função pulmonar e exacerbações da DPOC. No entanto, estes antioxidantes glutathione-baseados são consumidos pelo stress oxidativo e, por isso, podem não ser eficazes face a uma exposição intensa e continuada a ROS (Barnes & Celli, 2009).

Tem sido difícil descobrir novos antioxidantes eficazes que não sejam tóxico. Uma abordagem mais atractiva pode passar por restituir os níveis baixos de Nrf2 (sistema próprio das células constituído por enzimas e agentes de remoção de radicais livres que protege contra os efeitos destas espécies e outras substâncias reactivas) a níveis normais em pulmões com DPOC: este processo foi concretizado *in vitro* e *in vivo* por compostos de isotiocianato, tais como o sulforafano, presentes naturalmente nos brócolos (Barnes & Celli, 2009).

DEPRESSÃO

Definição

A depressão é um estado patológico que se caracteriza por um humor triste associado a uma redução da actividade física, bem como da convivência familiar e social. A pessoa afectada sente-se impotente e a doença vem quase sempre acompanhada por outros sintomas.



De acordo com Thompson (1989), as principais categorias de sintomas depressivos são:

- **Humor** – inclui tristeza, perda de interesse e/ou prazer, crises de choro, variação diurna do humor.
- **Vegetativos ou somáticos** – inclui alterações do sono (insónia ou hipersónia), do apetite e peso, perda da libido, obstipação e fadiga.
- **Motores** – inclui inibição ou atraso, agitação, inquietação
- **Sociais** – inclui apatia, isolamento, incapacidade de desempenhar as tarefas do quotidiano
- **Cognitivos** – inclui ideias de culpa (que podem culminar em delírios de culpa nas depressões psicóticas) e de suicídio, desamparo, perda do reconhecimento da própria doença.
- **Ansiedade** – ansiedade psíquica, somática e fóbica.
- **Irritabilidade** – hostilidade, auto e hetero dirigida; a agressão auto-infligida associa-se a risco de suicídio.

Existem diferentes formas de depressão e as patologias podem ser bastante variáveis: **depressão reactiva, depressão crónica (neurótica, psicótica do tipo maníaco-depressivo e psicótica do tipo esquizo-afectivo), depressão pós-parto, depressão sazonal.**

Fisiopatologia

A depressão é extremamente comum e debilitante. Neste sentido, torna-se importante avançar para além dos sistemas de neurotransmissores tradicionais investigados para compreender a fisiopatologia da depressão, com o propósito de alcançar terapêuticas mais eficazes a longo prazo.

Estudos têm vindo a demonstrar que a depressão *major* está associada a uma activação inflamatória amplificada, e que a provocação de uma resposta inflamatória aguda em pessoas saudáveis pode resultar em comportamentos e sintomas semelhantes aos típicos da depressão (Christmas *et al*, 2011).

Indivíduos com depressão cursam com um aumento das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias tais como: interleucina-1 (IL-1) (também encontrada no líquido cefalorraquídeo), IL-6 (Barnes & Celli, 2009), TNF (Al-Shair *et al*, 2011) e outras proteínas de fase aguda, como proteína c reactiva (PCR), haptoglobina e neopterinina (Christmas *et al*, 2011).

O desencadeamento de uma resposta inflamatória aguda em indivíduos saudáveis, através da administração por via endovenosa de endotoxina, IL-6 ou interferão β (IFN- β), também consegue reproduzir sintomas semelhantes aos encontrados na depressão (tais como fadiga, falta de motivação, anorexia, insónia). Apesar de estes sintomas serem de curta duração, estão também presentes sintomas cognitivos ténues semelhantes aos encontrados na depressão, que incluem sensação de isolamento social e lentificação psicomotora (Christmas *et al*, 2011). Estes factos podem ser clinicamente relevantes visto o padrão crónico inflamatório e progressivo da DPOC, e oferece a possibilidade de uma administração de antidepressivos eficazes ter efeito na resposta inflamatória, ou uma terapêutica anti-inflamatória eficaz ter efeito benéfico na depressão co-mórbida.

Prevalência

A depressão é um distúrbio comum que afecta mais de 120 milhões de pessoas por todo o mundo. Estudos epidemiológicos recentes encontraram uma prevalência deste distúrbio na ordem dos 10% a 15%, durante uma vida inteira. As alterações do humor, como definido pelo *World Mental Health* (WMH) e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* (DSM-IV) apresentam uma prevalência de 12 meses que varia desde 3% no Japão até mais de 9% nos Estados Unidos (Lépine & Briley, 2011).

O elevado rácio mulheres:homens na prevalência da depressão, principalmente na idade reprodutiva, é um dos achados mais repetidos na epidemiologia. Uma redução do clássico *odds ratio* mulheres:homens para o distúrbio depressivo *major* foi encontrado no grupo etário dos 18 aos 34 anos, comparando com outros grupos etários, numa recente análise de sondagens a nível mundial (Lépine & Briley, 2011). Este facto sugere que a redução relativa na prevalência da depressão nas mulheres pode ser o resultado do aumento das oportunidades na educação e formação, emprego, controlo da natalidade e outros factores que propiciam à igualdade entre os géneros.

Escalas de avaliação

As escalas de avaliação da gravidade da depressão podem ser: a) de auto-avaliação, sendo as mais utilizadas a Escala Visual Analógica do Humor, o Inventário de Depressão de Beck e a Escala de Depressão de Zung; b) de hetero-avaliação, tais como a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg, entre outras; c) escalas mistas (com ambas as componentes auto e hetero-avaliação) que incluem a Escala de Avaliação da Depressão de Três Dimensões de Raskin e a Escala de Depressão de Wechsler (Calil & Pires, 1998).

Escalas como a CES-D (*Center for Epidemiological Studies Depression Scale*) representam instrumentos de rastreio de sintomas depressivos na população geral.

Quanto à percentagem de contribuição das várias categorias de sintomas, as escalas de avaliação diferem entre si. A escala de Hamilton é a mais utilizada a nível mundial e, provavelmente, a mais importante, constituindo o *gold standard* para avaliação da gravidade da depressão. Embora planeada para quantificar a magnitude de um grande número de sintomas depressivos, as manifestações somáticas e os aspectos cognitivos são as categorias mais focadas.

A escala de Montgomery-Asberg concentra-se na avaliação das alterações do humor, dos sintomas vegetativos/somáticos e ansiosos.

A escala de Bech-Rafaelsen atribui um peso superior aos sintomas cognitivos.

O Inventário de Beck atribui maior peso aos sintomas cognitivos.

ANSIEDADE

Definição

Segundo Lewis (1979) corresponde a um estado emocional, com experiência subjectiva de medo ou outra emoção relacionada, tal como terror, alarme ou pânico. Trata-se de uma emoção muito desagradável, podendo corresponder a uma sensação de morte ou colapso iminente. Pode ser acompanhada por manifestações corporais involuntárias, como vómitos, tremores, sudorese, palpitações ou xerostomia. Lewis acrescenta ainda outras classificações: normal (diante de uma prova) ou patológica (transtorno de ansiedade), leve ou moderada, prejudicial ou benéfica, episódica ou persistente, de etiologia física ou psicológica, isolada ou associada a depressão, com afecção ou não da memória.

Prevalência

Encontra-se entre os transtornos psiquiátricos mais frequentes na população em geral, com prevalências de 12.5% ao longo da vida e 7.6% no espaço de um ano.

Escalas de avaliação

Segundo Keedwell e Snaith (1996), as escalas de ansiedade medem vários aspectos que podem ser agrupados nos seguintes tópicos: humor, cognição, comportamento, estado de hiperalerta, sintomas somáticos e outros.

As escalas de avaliação da ansiedade são as seguintes:

- Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A; Hamilton, 1959)
- Escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS; Overall et al, 1962)
- Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE; Spielberger et al, 1970, STAI)
- Escala de Ansiedade de Zung (Zung, 1971)
- Subescala de ansiedade do Symptom Checklist (SCL-90; Derogatis et al, 1973)
- Escala Clínica de Ansiedade (CAS; Snaith, Baugh, Clayde, Husai, Sipple, 1982)
- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS; Zigmond e Snaith, 1983)
- Escala Breve de Ansiedade (BAS; Tyrer, et al, 1984)
- POMS (Profile of Mood States—POMS; Lorr e McNair, 1984) e
- Inventário de Ansiedade de Beck (BAI; Beck, Epstein, Brown e Steer, 1988)

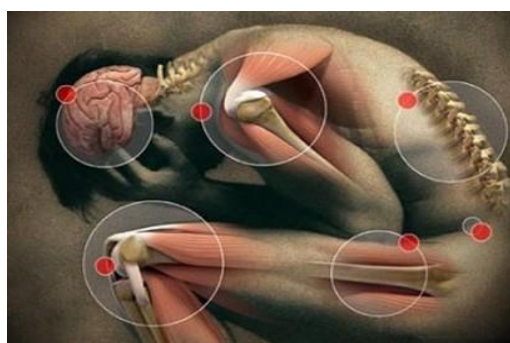
As escalas de Hamilton, Beck e Zung avaliam os aspectos somáticos da ansiedade. O IDATE avalia os aspectos inespecíficos que podem estar presentes em qualquer situação de stress e o BPRS avalia os aspectos cognitivos da ansiedade.

Depressão e Ansiedade na DPOC

Depressão e ansiedade constituem duas comorbidades *major* da DPOC. Ambas se encontram associadas a pior prognóstico (Ng *et al*, 2007), idade mais jovem, ao género feminino, hábitos tabágicos, VEMS mais baixo, tosse, score SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) mais elevado e história de doença cardiovascular (Maurer *et al*, 2008).

Revisão de etiologias da depressão na DPOC

Uma revisão de estudos epidemiológicos demonstra prevalência de depressão co-mórbida numa taxa de 6-80% na DPOC (com uma média de 40%), comparando com uma taxa de 15% na população geral (Norwood, 2007). Em pacientes



com DPOC clinicamente estável, a prevalência da depressão major (e que requer intervenção médica) ronda os 19-42% (Barnes & Celli, 2009). Em pacientes cardíacos, a taxa de depressão ascende aos 15-23% enquanto que nos pacientes com cancro é de 13-38% (Norwood, 2007). Os pacientes com DPOC sofrem de depressão com maior frequência e maior cronicidade dos sintomas depressivos (Norwood, 2007). A avaliação do impacto da depressão na DPOC é complicada por uma associação com duas interpretações: a depressão contribui indirectamente para o desenvolvimento da DPOC uma vez que as pessoas deprimidas têm menor probabilidade de parar de fumar, mas a depressão pode também desenvolver-se como uma consequência directa ou indirecta decorrente de um diagnóstico de DPOC (Schneider *et al*, 2010).

A depressão experienciada na DPOC não é uma entidade homogénea: para a gerir é necessário entender os potenciais contribuintes. Cronologicamente, o factor de risco mais precoce poderá ser uma predisposição genética para depressão, seguido pelas agressões

ambientais impostos pela própria doença respiratória e finalmente os efeitos neuropsiquiátricos directos da doença respiratória crónica.

Genética

Na literatura psiquiátrica, a herança de uma vulnerabilidade para depressão encontra-se bem estabelecida: parentes em primeiro grau de indivíduos com depressão major, têm 2 a 3 vezes mais probabilidade de desenvolver depressão. Este risco aumentado é também apoiado por estudos com gémeos e adoptados: o último estudo mostrou uma taxa de concordância de 50% em gémeos homozigóticos e 10-25% em dizigóticos (Norwood, 2007). A idade a que este risco ampliado se manifesta varia muito de indivíduo para indivíduo, mas é frequente ser evidente logo na adolescência.

Esta vulnerabilidade desempenha um papel no eventual desenvolvimento de DPOC, na qual adolescentes e jovens adultos que estão deprimidos ou têm antecedentes de depressão, têm mais tendência a progredir no consumo e dependência de nicotina. A probabilidade de o tabagismo na adolescência progredir desde uma exposição inicial a nicotina até hábitos tabágicos regulares duplica por cada cópia adicional de um alelo identificado (DRD2A1) para um subtipo de um receptor dopaminérgico; a presença de sintomas depressivos amplifica essa probabilidade (Audrain-McGovern *et al*, 2004). Isto poderia sugerir que as intervenções anti-tabágicas implementadas nos adultos - bem como a administração de antidepressivos - poderiam ser úteis para ajudar os adolescentes a parar de fumar, mas existe ainda pouca evidência de intervenção eficaz nesta população.

O tabagismo, a DPOC e a depressão parecem integrar uma espécie de ciclo vicioso, com a depressão a desempenhar um papel na iniciação e manutenção dos hábitos tabágicos, estes conduzindo ao desenvolvimento da DPOC, e esta contribuindo para a génese da depressão.

Em adultos, hábitos tabágicos regulares encontram-se associados a maior morbilidade e mortalidade da DPOC. Antecedentes de depressão recente ou antiga são associados a menor sucesso na cessação tabágica, sintomas de privação mais persistentes e a uma probabilidade aumentada de recorrência da depressão se a nicotina for descontinuada.

O benefício da aplicação de antidepressivos não se prende exclusivamente com o alívio dos sintomas depressivos, mas potencialmente porque a vulnerabilidade à dependência de nicotina e à depressão partilham uma fonte genética comum, possivelmente uma que defina determinada característica das vias dopaminérgicas (Norwood, 2007).

O Impacto da Doença Crónica

Agle e Baum (1997) definiram a depressão na doença crónica como uma reacção às incapacidades impostas pela doença. Desde esse tempo, este conceito tem sido alvo de conjecturas melhoradas: a perda de capacidade funcional é um forte mediador de desenvolvimento de depressão na doença crónica, com um risco atribuído de 34% (Norwood, 2007); os impactos da doença incluem: redução da mobilidade, incapacidade de levar a cabo actividades ocupacionais prioritárias, troca de papéis dentro da constelação familiar e diminuição da habilidade em participar fisicamente em actividades recreativas anteriormente apreciadas.

Outro “insulto” comum à auto-imagem na DPOC, com que os pacientes se confrontam, é o uso de oxigénio suplementar. Aliás, este facto muitas vezes contribui para a relutância dos pacientes em aderir à oxigenoterapia (Norwood, 2007).

Um segundo factor que influencia a capacidade do paciente em se ajustar ao fardo da doença é a existência de mecanismos internos de *coping*, incluindo auto-eficiência e sensação de controlo: quanto maior esta for, ou quanto maior for a capacidade de tirar proveito da experiência diária da sua doença, menor o risco de depressão.

Outro factor que influencia a resiliência do paciente consiste no nível de suporte social que este percebe: quanto maior o grau deste suporte menor será a probabilidade de o paciente referir sintomas depressivos.

Um estudo que focou os determinantes da depressão na DPOC encontrou que o risco de depressão estava significativamente aumentado nos indivíduos que viviam sozinhos, que apresentavam fraca reversibilidade do VEMS na espirometria e naqueles que haviam sofrido debilitação funcional severa (Norwood, 2007).

Educar os pacientes e os que cuidam deles em estratégias que maximizam a independência, encorajar os pacientes a desenvolver e apreciar os seus sistemas de suporte e a participar numa reabilitação eficaz, pode ajudar tanto no aspecto físico como no aspecto psico-social da DPOC.

A DPOC e os efeitos no SNC

Múltiplos estudos, com recurso à ressonância magnética, repararam numa prevalência ampliada da presença de aumento de sinal (hiperintensidades) em áreas subcorticais em cérebros de idosos, colectivamente designadas hiperintensidades subcorticais (HS). A concentração destas áreas aumenta com o avançar da idade (aumento de 5% por cada ano de idade) mas não se encontram associadas a patologia clínica, surgindo em estudos epidemiológicos quer em indivíduos clinicamente comprometidos quer saudáveis (Norwood, 2007).

As HS são tipicamente observadas na matéria branca profunda, áreas periventriculares, gânglios basais, tálamo e ponte: são áreas vulneráveis a dano vascular uma vez que se encontram em zonas periféricas do suprimento vascular.

O diagnóstico diferencial destas lesões inclui enfarte e esclerose múltipla, arteriosclerose e a diminuição da auto-regulação da pressão arterial e subsequentes aberrações no fluxo

sanguíneo. Na ausência de doença cerebrovascular identificada, outros factores associados ao aumento das HS na ressonância magnética incluem AVC clinicamente silencioso, pressão sistólica elevada e diminuição do VEMS. O tabaco também emerge numa associação positiva com este tipo de lesões (Norwood, 2007). A concentração das HS encontra-se também elevada em pacientes idosos com depressão, com uma prevalência superior naqueles que desenvolveram depressão após a 5ª década de vida (Norwood, 2007).

Estudos mais recentes encontraram uma pequena associação entre a depressão de início tardio e as HS; por outro lado, foi observada uma associação em maior grau com o volume cerebral total diminuído (Rainier *et al*, 2006). Esta depressão tardia mostra ser mais refractária ao tratamento com antidepressivos, associada a maior grau de apatia e associada com menor frequência a história familiar de depressão. Os pacientes têm ainda menor probabilidade de atingir e manter remissão dos seus sintomas depressivos (Norwood, 2007).

Foi demonstrado que o tabaco pode ser citotóxico para as células endoteliais e esta agressão intravascular é um possível contribuinte para a génese das HS observadas (Norwood, 2007).

A isquémia pode ser provocada por fenómenos de hipoperfusão ou hipoxémia: a DPOC encontra-se associada a hipoxémia crónica, quando muitas vezes subclínica. As consequências desta hipoxémia crónica incluem função cognitiva alterada e depressão. Estudos imagiológicos demonstraram que maior grau de hipoxémia na DPOC está associado a diminuição da perfusão das áreas corticais e subcorticais anteriores e diminuição da performance em provas cognitivas, relativamente ao normal (Antonelli *et al*, 2003).

Estudos na temática da hipoxémia e depressão surgem da literatura da apneia do sono, onde uma das principais sequelas identificadas da hipoxémia nocturna recorrente é o humor depressivo (Aloia *et al*, 2004).

Existe crescente evidência de que a depressão e a DPOC impõem agressões a nível bioquímico e microvascular semelhantes, que esperar-se-ia serem contribuintes para a acumulação de HS: tanto a depressão como a doença respiratória crónica têm sido associadas a processos que prejudicam a microcirculação cerebral. Quanto à depressão, este facto tem sido evidenciado pela elevação significativa dos marcadores biológicos do dano oxidativo: níveis de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina foram directamente correlacionados com a gravidade da depressão e o grau de dano oxidativo resultante foi correlacionado com a cronicidade da depressão (Norwood, 2007). Tanto na DPOC como na depressão, há evidência de diminuição da activação plaquetar que pode conduzir, potencialmente, a um distúrbio trombótico a nível da microcirculação, o tipo de dano a que as artérias perfurantes do cérebro estão particularmente vulneráveis.

Impacto da Depressão na DPOC

Em estudos de pacientes com doença coronária, diabetes mellitus e hipertensão, o impacto da depressão tem sido bem documentado no que respeita ao impacto adverso na sobrevida, fardo dos sintomas, cumprimento de tarefas, alteração funcional e utilização dos cuidados de saúde (Ng *et al*, 2007). Em contraste, o efeito da depressão na DPOC não foi ainda completa e sistematicamente investigado.

Resultados do *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) (Fan *et al*, 2007) revelam que a presença concomitante de depressão aumenta o número de hospitalizações, incluindo por condições respiratórias e pela DPOC. O mesmo ensaio refere que a taxa de mortalidade nos pacientes deprimidos durante um período de 3 anos, encontrava-se aumentada. Descobriu-se que a depressão tem um impacto profundo nas decisões de fim de vida uma vez que estes pacientes optam mais vezes por decisões de “não-ressuscitação”.

Num estudo de coorte realizado em Singapura, com uma amostra populacional de 376 pacientes com DPOC hospitalizados por exarcebação aguda, foram avaliados os seguintes tópicos: impacto da depressão co-mórbida na mortalidade, readmissões hospitalares, hábitos tabágicos, peso dos sintomas respiratórios e funcionalidade física e social na DPOC (Ng *et al*, 2007). O follow-up neste estudo foi de cerca de um ano (369 dias). A depressão co-mórbida foi avaliada pela HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), enquanto que os aspectos da mortalidade, readmissão hospitalar, duração da hospitalização, tabagismo persistente e qualidade de vida foram avaliados pelo SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*).

HADS	7 itens para os sintomas de depressão; 7 itens para sintomas de ansiedade Scores de 0 a 21 pontos: <ul style="list-style-type: none">• 8-10 – ansiedade/depressão leve• 11-14 – ansiedade/depressão moderada• ≥ 15 – ansiedade/depressão grave
SGRQ	50 itens; 76 respostas 3 sub-escalas: <ul style="list-style-type: none">• o score dos sintomas relaciona-se com a frequência e gravidade dos sintomas respiratórios• o score das actividades diz respeito às actividades que provocam ou são limitadas pela dispneia• o score do impacto relaciona-se com a função social e distúrbios psicológicos resultantes da doença respiratória

Resultados

Do total de 376 pacientes:

- 167 (44.4%) foram identificados com depressão, à data de admissão; ansiedade foi observada em baixa proporção, mais presente nos deprimidos (17.3%) do que nos não deprimidos (5.8%)
- quando comparados com os pacientes não deprimidos, um maior número de pacientes deprimidos, a um nível estatisticamente significativo, apresentavam as seguintes características: eram mais velhos; eram divorciados, viúvos ou solteiros; vivam sozinhos; tinham um índice de massa corporal (IMC) mais baixo; sofriam de DPOC há 5 ou mais anos; apresentavam hipersecreção crónica de muco; recebiam oxigenoterapia em casa; e dispunham de apoios social e familiar menos sólidos.
- número de mortes no grupo da depressão ascendeu aos 21.0%, enquanto que no grupo sem depressão a mortalidade observada foi de 10.5%
- quanto ao número de pacientes re-hospitalizados e número total de readmissões, não se verificou diferença significativa entre os dois grupos
- duração da hospitalização no grupo da depressão foi de 5.4 dias, enquanto que no grupo sem depressão foi de 3.9 dias
- em relação ao número total de dias no hospital durante um ano, o grupo da depressão foi o que registou maior número com 14.2 dias, comparativamente ao grupo sem depressão com 11 dias
- não se observou associação entre a depressão e a percentagem de VEMS no início do estudo e no fim do follow-up de um ano
- VEMS não diferiu significativamente no início do estudo e após um ano, no grupo da depressão

- em relação ao tabagismo persistente durante a hospitalização, foi encontrado em 28.1% dos pacientes deprimidos e 29.2% dos pacientes sem depressão (sem diferença significativa)
- no entanto, aos 6 meses de follow-up, tabagismo persistente foi observado em 28.8% dos pacientes com depressão e em 16.3% dos pacientes sem depressão
- quanto ao score SGRQ, obtiveram-se piores resultados no grupo da depressão tanto na duração da hospitalização (8.3 pontos de diferença relativamente aos pacientes sem depressão) como após o follow-up de um ano (10.1 pontos de diferença); diferenças semelhantes, variando de 8 a 11.5 pontos, foram encontradas para os scores das actividades e do impacto.

Comentários dos resultados

Excesso de sintomas depressivos em doentes hospitalizados está associado a risco ampliado de mortalidade (Ng *et al*, 2007; Schneider *et al*, 2010). Não se verificou associação significativa entre depressão e readmissão hospitalar precoce, no entanto, associou-se depressão a duração mais prolongada da hospitalização, bem como ao número total de dias no hospital durante um ano.

Uma vez que os pacientes deprimidos frequentemente se sentem pessimistas e incapazes de mudar as suas circunstâncias, falta-lhes a motivação para procurar ajuda, sucumbindo a uma morte precoce.

Como resposta à cessação tabágica realizada por rotina nos hospitais, uma proporção significativa de pacientes sem depressão desistiu de fumar até aos 6 meses de follow-up, enquanto que a maioria dos pacientes deprimidos continuou a fumar. Este efeito adverso da depressão no processo de cessação tabágica apoia o papel das intervenções psicoterapêuticas.

Em relação à incapacidade de demonstrar associação entre depressão e o VEMS: apesar de aceite como um marcador fiável da gravidade da DPOC, o VEMS tem mostrado, em muitos estudos, fraca relação com as medidas de qualidade de vida, o que sugere que diferentes dimensões da gravidade e consequências da doença são avaliados por resultados fisiológicos e referidos pelo próprio paciente (Ng *et al*, 2007). De facto, um ensaio randomizado de controlo sobre a nortriptilina em pacientes com DPOC (Wagena *et al*, 2005) mostrou que as medidas de avaliação fisiológica da eficiência pulmonar não eram afectadas, no geral, pelo tratamento.

O crescente papel das intervenções antidepressivas e/ou psicológicas em pacientes com DPOC e depressão co-mórbida na melhoria dos resultados é apoiado pelas significativas associações encontradas entre depressão e maior fardo imposto pelos sintomas da doença respiratória e capacidades física e no contexto social.

Estratégias de *coping* no casal, qualidade de vida e stress psicológico

Receber apoio de um(a) companheiro(a) conjugal adquire especial importância quando se lida com uma doença crónica como a DPOC. A qualidade do suporte a vários níveis por parte do companheiro, e consequentemente o bem-estar do próprio, desempenha um papel crucial na capacidade do paciente em lidar com a sua doença.

A DPOC constitui uma fonte considerável de stress psicológico: para além da sua influência significativa na saúde psicológica do paciente, a DPOC espelha outras doenças crónicas ao ter impacto no ambiente social do mesmo, particularmente no seu companheiro (Meier *et al*, 2011). Sintomas psicológicos como ansiedade, depressão e sentimentos de inutilidade são frequentemente citados na literatura de parceiros de pacientes com DPOC (Kuhl *et al*, 2008).

A dispneia reduz a vitalidade do paciente, aumenta o seu grau de dependência e conduz a alteração das funções: os companheiros responsabilizam-se por tarefas que pertenciam anteriormente aos pacientes (Meier *et al*, 2011). Os parceiros conjugais enfrentam expectativas sociais que lhes delegam a “obrigação” de cuidar do seu parceiro doente. No caso de uma doença crónica, isto significa agir como prestador de cuidados para o resto da vida – um fardo prático e emocional considerável.

A maneira como o casal lida com a doença crónica pode ser analisada a um nível individual – a partir dos pontos de vista separados do paciente e do parceiro – ou analisada como um processo que considera a influência mútua que ambos exercem um no outro, de acordo com as suas estratégias individuais e enquanto casal para lidar com o stress (*coping dual*) (Bodenmann, 2008).

O *coping dual* tem como objectivo manter ou restaurar a homeostasia individual e como casal, o bem-estar de ambos os parceiros e o funcionamento do casal (Bodenmann, 2008); melhora a confiança mútua, segurança e intimidade, exercendo uma influência positiva na relação e beneficiando ambos os parceiros.

Bodenmann (Bodenmann, 2008) distingue quatro formas de *coping dual*:

- *positive supportive dyadic coping* – apoio fornecido por um parceiro funciona como tentativa de assistir o outro nos seus esforços de lidar com a doença
- *delegated dyadic coping* – um dos parceiros pede ao outro para assumir certas tarefas e deveres, num esforço para reduzir o seu stress emocional e físico experienciados na situação
- *common dyadic coping* – ambos os parceiros participam no processo de lidar com a doença, com contribuições equitativas (o máximo possível)
- *negative dyadic coping* – apoio superficial, ambivalente ou hostil; o companheiro apoia o outro de uma forma “mecanizada”, patronal e desinspirada.

Esta última apresenta maior prevalência principalmente em casais disfuncionais ou no contexto de doenças mentais ou crónicas (Meier *et al*, 2011).

Noutros casos, o companheiro pode subestimar as capacidades do paciente (especialmente no contexto de disfunção psicológica ou física) e tenta assumir a responsabilidade de todas as tarefas, o que contribui para a diminuição do sentimento de auto-eficiência e independência intencionados no beneficiário de toda a ajuda, fazendo-o sentir como se a sua contribuição para a relação fosse menor (Meier *et al*, 2011). A nova distribuição de tarefas pode levar a alterações do status social do doente, que, por sua vez, pode diminuir a sua auto-confiança. O *coping* dual com intenção positiva pode ser disfuncional em casais nos quais um dos parceiros é doente crónico, quando formas excessivas de ternura, preocupação e apoio paralisam os esforços do doente (Meier *et al*, 2011).

Em patologias associadas a dificuldades respiratórias (DPOC, doença cardíaca, cancro do pulmão ou doença do neurónio motor), os companheiros dos doentes têm tendência para a super-protecção, sofrem com a grande responsabilidade que lhes é imposta (principalmente pela sociedade) e está demonstrado que é mais benéfico para ambos os indivíduos (companheiro e doente) quando a responsabilidade pelo bem-estar e cuidado do paciente não se limita a uma das partes (Meier *et al*, 2011). De modo a lidar mais eficazmente com estas patologias, parece importante que os casais usufruam de apoio profissional para reduzir a sensação de isolamento e consciencializar para o facto de que o companheiro não pode ser o único responsável por todas as tarefas, mas sim haver uma repartição deliberada das responsabilidades.

Não se observa correlação significativa entre *coping* dual e a gravidade da DPOC (scores VEMS): a percepção subjectiva da doença parece ser mais importante do que a real gravidade objectiva da doença (Meier *et al*, 2011).

Em relação ao quadro de ansiedade, não se observam diferenças significativas em relação ao *coping* dual, para além da diminuição de *stress communication*, isto é, informar o parceiro sobre os próprios sentimentos negativos, nos companheiros com níveis clinicamente relevantes de ansiedade (Meier *et al*, 2011).

Permanece em aberto a questão: o *coping* dual influencia a qualidade de vida e o stress psicológico, ou o contrário?

Controlo da ansiedade e depressão na DPOC: eficácia dos diferentes modelos de terapia

Lidar com este tipo de comorbilidades nos parâmetros médicos primários e especializados começa com um diagnóstico preciso.

Muitos pacientes com DPOC apresentam sintomas de alteração do humor transitórios concomitantes com as exacerbações respiratórias que melhoram espontaneamente à medida que o seu estado físico também melhora. Não há evidência de que estes sintomas depressivos minor limitados no tempo necessitem de tratamento específico (Maurer *et al*, 2008).

Ansiedade e ataques de pânico são muitas vezes associados a exacerbações respiratórias agudas, mas podem também ser associados aos efeitos farmacológicos dos β_2 -agonistas ou corticoterapia em altas doses. Se tais ataques são frequentes e vão ao encontro dos critérios específicos de diagnóstico, um distúrbio de pânico pode ser diagnosticado. Em pacientes estáveis e controlados com DPOC grave e reserva fisiológica marginal, pequenas quantidades de actividade física podem precipitar ataques de pânico devido a dispneia severa, por vezes acompanhada de hipoxémia. Este mecanismo devia ser distinguido dos distúrbios de pânico (Maurer *et al*, 2008).

Ataques de pânico frequentes em pacientes com DPOC devidamente medicados encontram-se relacionados, mais frequentemente, com um síndrome depressivo recorrente, e o

tratamento deveria ser direccionado a ambos os componentes de depressão e ansiedade (Maurer *et al*, 2008).

Terapia Cognitivo-Comportamental

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) aplicada a pacientes com DPOC que apresentem sintomas de depressão e ansiedade clinicamente significativos resulta numa melhoria relevante da sua qualidade de vida (Kuhl *et al*, 2008). Uma breve terapia poderá ajudar a atenuar a sensação de dispneia, bem como os sintomas de ansiedade e depressão. Esta terapia é baseada na suposição de que os indivíduos à mercê do sofrimento emocional tendem a interpretar as suas experiências de vida de um modo distorcido. Estas distorções tornam-se erros habituais no acto de pensar, por exemplo, ampliação do problema, na qual a menor incapacidade é exagerada de proporções. Após algum tempo, estes erros habituais tornam-se pensamentos automáticos e reflexos. A TCC envolve, portanto, a educação do paciente para que este identifique o pensamento de culpa e corrija estes pensamentos de forma a se encaixarem e corresponderem melhor à realidade. Nos casos de depressão major severa, a TCC pode ser utilizada para completar os efeitos da terapêutica antidepressiva (Maurer *et al*, 2008).

Reabilitação pulmonar

A Reabilitação Pulmonar (RP) proporciona um exemplo de um tipo de modelo de cuidados provenientes de várias colaborações médicas, abordando tanto a doença física como os factores psicológicos a ela associados. É intencionada para pacientes com doenças respiratórias crónicas sintomáticas e que têm um impacto negativo nas actividades diárias. Foi um modelo concebido para reduzir sintomas, optimizar o grau funcional, estimular a

participação em sociedade, reduzir os custos de saúde e abordar as manifestações sistémicas da doença (Maurer *et al*, 2008).

Os resultados principais, como a capacidade de exercício e qualidade de vida relacionada com o nível de saúde, podem ser apuradamente avaliados através de instrumentos válidos e interpretáveis.

Os componentes centrais compreendem o treino físico supervisionado, educação e apoio psicológico (Nici *et al*, 2006). Este último apresenta uma oportunidade ideal para uma abordagem integrando várias colaborações entre especialistas em saúde mental e a equipa multidisciplinar da área de pneumologia. As entrevistas semi-estruturadas e os questionários padronizados podem abordar a qualidade de vida, capacidade de ajuste à doença, auto-eficiência, motivação e adesão às estratégias de tratamento (Nici *et al*, 2006).

A depressão nos pacientes em RP é muitas vezes evidente em sintomas típicos como desesperança e pessimismo, bem como nos sintomas menos óbvios como as dificuldades de concentração e aumento do isolamento social. Os sinais e sintomas associados a ansiedade podem contribuir para a relutância do paciente em se empenhar no treino físico, bem como dificultar a concentração.

A melhoria do débito respiratório associado a broncodilatadores eficazes irá promover a melhoria da dispneia e tolerância ao exercício.

A participação num programa de educação irá promover uma reestruturação cognitiva ao “desacreditar” mitos comuns sobre a DPOC, como o medo de sufocar quando ficar sem fôlego, e incorporar estratégias de auto-controlo da doença crónica.

Ao fornecer aos pacientes uma actividade estruturada e apreciável, a RP parece ajudá-los a desenvolver um comportamento que pode atenuar os sintomas depressivos.

De uma perspectiva comportamental, os componentes terapêuticos de exercício respiratório podem ajudar a dessensibilizar os pacientes que são extremamente sensíveis à

dispneia. No parâmetro da reabilitação, os pacientes aprendem que podem ter aumento a nível da actividade física e conseqüentemente da dispneia, sem perceber este aumento da dispneia como uma crise médica.

Os programas da RP baseados na actividade física estão entre as intervenções mais consistentemente úteis com mais impacto nos sintomas minor do humor na DPOC (Maurer *et al*, 2008). Um estudo de Godoy e Godoy (2003) relatou a diminuição da depressão e ansiedade em pacientes que participaram num programa constituído por uma componente educativa e de controlo do stress experienciado e um componente de actividade física durante uma intervenção de 12 semanas; concluiu-se também que a actividade física, isoladamente, não aparentava ter um efeito benéfico por si só nos sintomas de depressão e ansiedade.

O único estudo da RP que aborda o seu efeito na depressão major diagnosticada relatou remissão do quadro depressivo em 39% dos 63 participantes do programa e resposta clinicamente significativa em 51%; história de tratamento para a depressão foi associado a mudança limitada nos sintomas depressivos, enquanto que o suporte social e a satisfação com o tratamento eram indicadores de melhoria (Maurer *et al*, 2008).

Mecanismos biológicos associados à actividade física podem ter impacto a nível dos distúrbios do humor nos pacientes submetidos a RP: alterações da função a nível central da monoamina, regulação intensificada do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal, libertação aumentada de opióides endógenos e redução do estado inflamatório sistémico. Com toda a probabilidade, os mecanismos biológicos e comportamentais operam em conjunto para provocar redução dos sintomas no parâmetro da reabilitação em pacientes com leves distúrbios do humor.

Tratamento Farmacológico da Depressão na DPOC

A experiência clínica sugere que os antidepressivos como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs), antidepressivos tricíclicos (ADTs) e benzodiazepinas em baixas doses podem ser eficazes no tratamento de alguns pacientes com DPOC com depressão e ansiedade co-mórbidas (Maurer *et al*, 2008).

Os ADTs foram testados em alguns ensaios: apesar de os resultados serem contraditórios, prevalece alguma evidência de que são eficazes (Stage *et al*, 2006). Sharma *et al* (1988) demonstrou que a imipramina, em combinação com o diazepam, seria eficaz, enquanto que a doxepina havia já falhado num ensaio (Stage *et al*, 2006). Borson *et al* (1998) estudou uma amostra de 30 pacientes que completaram um ensaio aleatorizado, de controlo, durante 12 semanas, de nortriptilina: esta foi claramente superior aos resultados com placebo. O tratamento com nortriptilina foi acompanhado de marcada melhoria ao nível da ansiedade, determinadas queixas respiratórias, conforto físico no geral e actividade diária. No entanto, as medidas fisiológicas que reflectem a insuficiência pulmonar não foram, no geral, afectadas pelo tratamento (Stage *et al*, 2006).

Prevalece sempre a problemática do risco amplificado de efeitos secundários ao tratar pacientes idosos com ADTs, como a imipramina e nortriptilina. Apesar de serem eficazes na depressão, ansiedade e insónia devem ser usados com maior precaução e monitorização dado o seu potencial cardiotoxico (Maurer *et al*, 2008).

As benzodiazepinas devem ser usadas com precaução em pacientes com hipercápnia, mas em doses baixas podem ser eficazes no tratamento da ansiedade (Maurer *et al*, 2008).

O tratamento não-farmacológico foi já apresentado nos tópicos da RP e TCC.

DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

A patogénese da DPOC é complexa e envolve múltiplos mecanismos. É indiscutível que o tabagismo, para além de ser a principal causa desta patologia, continua a contribuir para a elevada prevalência da doença por todo o mundo. As comorbilidades complicam o controlo da DPOC e necessitam de ser cuidadosamente avaliadas. A inibição do estado inflamatório presente na DPOC pode tratar concomitantemente a inflamação sistémica e os distúrbios comórbidos associados.

Ansiedade e depressão são muito frequentes na DPOC e parecem ser mais prevalentes do que em outras doenças crónicas. A depressão não é uma entidade homogénea uma vez que existem relatos de múltiplas etiologias que contribuem para os sintomas depressivos: influência da genética, o impacto da doença crónica no meio pessoal que se reflecte no campo familiar, profissional e social, os efeitos fisiopatológicos da DPOC a nível do SNC, e o “extravasamento” do estado inflamatório característico da DPOC. Neste último, o TNF- α parece desempenhar o papel mais importante na génese da depressão e ansiedade comórbidas.

Devido à sua incapacidade física, os pacientes com DPOC isolam-se frequentemente e são incapazes de participar em várias actividades sociais. Os sintomas depressivos e ansiosos podem ser confundidos com sintomas da DPOC, pelo que estes distúrbios psiquiátricos permanecem, muitas vezes, sem diagnóstico e sem tratamento. Na verdade, e apesar da etiologia multifactorial, a depressão reactiva associada a declínio do estado de saúde é a mais comum.

A depressão e ansiedade sem tratamento implicam aumento do tempo de hospitalização, da frequência de admissões hospitalares e conduzem a baixa qualidade de vida e morte prematura.

O benefício dos antidepressivos é ainda inconclusivo mas já vários estudos reportaram o impacto positivo que a reabilitação pulmonar, por si só, tem na depressão e ansiedade co-mórbidas.

Há que ter em atenção não só os próprios doentes como também os seus companheiros, uma vez que estes são fonte de apoio crucial e têm de suportar uma responsabilidade considerável, sentindo-se assoberbados com tal tarefa imposta pela doença crónica. A investigação regular de pacientes e companheiros poderia ajudar a identificar precocemente indivíduos deprimidos, uma vez que a doença crónica pode ter um impacto negativo na relação do casal e qualidade de vida do mesmo. As tarefas dos casais deveriam ser propriamente divididas entre pacientes, companheiros e assistentes profissionais.

Apesar de os sintomas depressivos e ansiosos serem muito comuns na DPOC e terem um impacto significativo nos pacientes, suas famílias, sociedade e no curso da doença, constitui ainda um tópico que não foi completamente investigado.

As necessidades de investigação futura são muitas: investigar o impacto da ansiedade e depressão nos custos de saúde, qualidade de vida relacionada com a saúde, actividades sociais, consequências da DPOC e adesão ao tratamento; identificar estratégias preventivas de estilos de vida em pacientes com alterações do humor que predispõem a aumento do risco de fumar e desenvolvimento de DPOC; as abordagens psicológicas devem ser adequadamente desenvolvidas e estudadas em pacientes com DPOC clinicamente deprimidos; identificar instrumentos apropriados para estimar a qualidade dos resultados do tratamento antidepressivo ou ansiolítico.

Face a estas questões e limitações, prevê-se ainda um longo caminho no “desbravar” do conhecimento do verdadeiro impacto da depressão e ansiedade co-mórbidas na DPOC, apesar de se registar, até ao presente momento, uma evolução científica marcada com elevado potencial para aprofundar este tema obviamente pouco esclarecido e motivador por si só.

REFERÊNCIAS

- A., Bárbara, F.R., H. Dias, J. Cardoso, J. Almeida, M.J. Matos, P. Simão, M. Santos, R. Ferreira, A. Gouveia, R. Hooper, A. Jithoo & P. Burney (2010) COPD prevalence in Portugal. The Burden of Obstructive Lung Disease study (BOLD). *European Respiratory Journal*, **36 (S54)**, S309-S310.
- Aloia, M.S., Arnedt, J.T., Davis, J.D., Riggs, R.L. & Byrd, D. (2004) Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc*, **10(5)**, 772-785.
- Al-Shair, K., Kolsum, U., Dockry, R., Morris, J., Singh, D. & Vestbo, J. (2011) Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respiratory Research*, **12**, 3.
- Antonelli, I.R., Marra, C., Giordano, A., Calcagni, M.L., Cappa, A., Basso, S., Pagliari, G. & Fusco, L. (2003) Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease - a neuropsychological and spect study. *J Neurol*, **250(3)**, 325-332.
- A., Teles de Araújo (2008) COPD epidemiology in Portugal and around the world. *Revista Portuguesa de Pneumologia*.
- Audrain-McGovern, J., Lerman, C., Wileyto, E.P., Rodriguez, D. & Shields, P.G. (2004) Interacting Effects of Genetic Predisposition and Depression on Adolescent Smoking Progression. *Am J Psychiatry*, **161**, 1224-1230.
- Barnes, P.J. & Celli, B.R. (2009) Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, **33**, 1165-1185.
- Bodenmann, G., Plancherel, B., Beach, S.R., Widmer, K., Gabriel, B., Meuwly, N., Charvoz, L., Hautzinger, M. & Schramm, E. (2008) Effects of coping-oriented couples therapy on depression: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*, **76(6)**, 944-954.

- Chihara, K. (2011) Surgical and bronchoscopic treatment for COPD. *Nihon Rinsho*, **69(10)**, 1856-1862.
- Christmas, D.M., Potokar, J.P. & Davies S. J.C. (2011) A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **7**, 431-439.
- Diamond, J. & Kotloff, R.M. (2010) Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*, **31(2)**, 115-122.
- Ernst, A. & Anantham, D. (2010) Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, **2011**, 1-6.
- Fan, V.S., Ramsy, S.D., Giardino, N.D., Make, B.J., Emery, C.F., Diaz, P.T., Benditt, J.O., Mosenifar, Z., Mckenna Jr, R., Curtis, J.L., Fishman, A.P. & Martinez, F.J. (2007) Sex, Depression and Risk of Hospitalization and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med*, **167(21)**, 2345-2353.
- Field, S.K. (2011) Roflumilast, a Novel Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for COPD Patients with a History of Exacerbations. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, **5**, 57-70.
- Fisher, B.M., Pavlisko, E. & Voynow, J.A. (2011) Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *International Journal of COPD*, **6**, 413-421.
- Ghio, A.J., Hilborn, E.D., Stonehuerner, J.G., Dailey, L.A., Carter, J.D., Richards, J.H., Crissman, K.M., Foronjy, R.F., Uyeminami, D.L. & Pinkerton, K.E. (2008) Particulate Matter in Cigarette Smoke Alters Iron Homeostasis to Produce a Biological Effect. *Am J Respir Crit Care Med*, **178**, 1130-1138.

Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (2011) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (revised 2011). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Grydeland, T.B., Dirksen, A., Coxson, H.O., Eagan, T. M. L., Thorsen, E., Pillai, S.G., Sharma, S., Eide, G.E., Gulsvik, A. & Bakke, P.S. (2010) Quantitative Computed Tomography Measures of Emphysema and Airway Wall Thickness Are Related to Respiratory Symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*, **181**, 353-359.

H.M., Calil & M.L.N., Pires (1998) General aspects of depression evaluation scales. *Rev Psiq Clin*, **25(5)**, 240-244.

Hogg, J.C. & Timens, W. (2009) The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **4**, 435-459.

Huertas, A. & Palange, P., (2011) COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther Adv Respir Dis*, **5(3)**, 217-224.

Janssens, T., De Peuter, S., Stans, L., Verleden, G., Troosters, T., Decramer, M., & Van den Bergh, O. (2011) Dyspnea perception in COPD: association between anxiety, dyspnea-related fear, and dyspnea in a pulmonary rehabilitation program. *Chest*, **140(3)**, 618-625.

Kreider, M. & Kotloff, R.M. (2009) Selection of Candidates for Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc*, **6**, 20-27.

Kuhl, K., Schurmann, W. & Rief, W. (2008) Mental disorders and quality of life in COPD patients and their spouses. *International Journal of COPD*, **3(4)**, 727-736.

Lépine, JP. & Briley, M. (2011) The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **7**, 3-7.

- Maurer, J., Rebbapragada, V., Borson, S., Goldstein, R., Kunik, M.E., Yohannes, A.M. & Hanania, N.A. (2008) Anxiety and Depression in COPD: Current Understanding, Unanswered Questions, and Research Needs. *Chest*, **134**, 43-56.
- Meier, C., Bodenmann, G., Morgeli, H. & Jenewein, J. (2011) Dyadic coping, quality of life, and psychological distress among chronic obstructive pulmonary disease patients and their partners. *International Journal of COPD*, **6**, 583-596.
- Montaño, M., Cisneros, J., Ramírez-Venegas, A., Pedraza-Chaverri, J., Mercado, D., Ramos, D. & Sansores, R.H. (2010) Malondialdehyde and superoxide dismutase correlate with FEV₁ in patients with COPD associated with wood smoke exposure and tobacco smoking. *Inhal Toxicol*, **22(10)**, 868-874.
- Munson, J.C., Christie, J.D. & Halpern, S.D. (2011) The Societal Impact of Single Versus Bilateral Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **184(1)**, 1282-1288.
- Ng, TP., Niti, M., Tan, WC., Cao, Z., Ong, KC. & Eng, P. (2007) Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Effect on Mortality, Hospital Readmission, Symptom Burden, Functional Status, and Quality of Life. *Arch Intern Med*, **167(1)**, 60-67.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., Carone, M., M Celli, B., Engelen, M., Fahy, B., Garvey, C., Goldstein, R., Gosselink, R., Lareau, S., MacIntyre, N., Maltais, F., Morgan, M., O'Donnell, D., Prefault, C., Reardon, J., Rochester, C., Schols, A., Singh, S. & Troosters, T. (2006) American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*, **173**, 1390-1413.
- Norwood, R.J. (2007) A review of etiologies of depression in COPD. *International Journal of COPD*, **2(4)**, 485-491.
- Petty, T.L. (2006) The history of COPD. *International Journal of COPD*, **1(1)**, 3-14.

- Rainer, M.K., Mucke, H.A., Zehetmayer, S., Krampla, W., Kuselbauer, T., Weissgram, S., Jungwirth, S., Tragl, K.H. & Fischer, P. (2006) Data from the VITA Study do not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, **14(6)**, 531-537.
- Rajendrasozhan, S., Yang, SR., Kinnula, V.L. & Rahman, I. (2008) SIRT1, an Antiinflammatory and Antiaging Protein, Is Decreased in Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **177**, 861-870.
- Reis Ferreira, J.M., Matos, M.J., Rodrigues, F., Belo, A., Brites, H., Cardoso, J., Simão, 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.
- Savale, L., Chaouat, A., Bastuji-Garin, S., Marcos, E., Boyer, L., Maitre, B., Sarni, M., Housset, B., Weitzenblum, E., Matrat, M., Le Corvoisier, P., Rideau, D., Boczkowski, J., Dubois-Randé, JL., Chouaid, C. & Adnot, S. (2009) Shortened Telomeres in Circulating Leukocytes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **179**, 566-571.
- Schneider, C., Jick, S.S., Bothner, U. & Meier, C.R. (2010) COPD and the risk of depression. *Chest*, **137**, 341-347.
- Stage, K.B., Middelboe, T., Stage, T.B. & Sorensen, C.H. (2006) Depression in COPD – management and quality of life considerations. *International Journal of COPD*, **1(3)**, 315-320.
- Tashkin, D.P., Renard, S., Hays, J.T., Ma, W., Lawrence, D. & Lee, T.C. (2011) Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Patients with Mild to Moderate COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest*, **139**, 591-599.
- Tidwell, SL, Westfall, E. & Dransfield, MT. (2012) Lung volume reduction for advanced emphysema: surgical and bronchoscopic approaches. *South Med J*, **105(1)**, 56-61.

Todd, J.L. & Palmer, S.M. (2010) Lung transplantation in advanced COPD: is it worth it? *Semin Respir Crit Care Med*, **31(3)**, 365-372.

Wagena, E.J., Knipschild, P.G., Huibers, M.J., Wouters, E.F. & Van Schayck, C.P. (2005) Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, **165**, 2286-2292.