

Alterações Fisiopatológicas da DPOC e Asma

Pathophysiological Changes in Asthma and COPD

Fernanda Estrella Couto e Silva de Ouro Preto Santos¹; Manuela de Queirós Mattoso Mocelin¹; Profª. Dra. Dionne da Encarnação Lorena² e Profª. Dra. Neide Lemos de Azevedo³.

Resumo: Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica com base de livros e artigos científicos seletos, com objetivo de ressaltar a prevalência das doenças respiratórias crônicas, com foco na asma e DPOC, mostrando suas diferentes fisiopatologias, patogêneses e manifestações clínicas. Destacando a importância do diagnóstico correto para executar o tratamento específico referente a cada um. **Palavras-chave:** DPOC, asma, inflamação crônica, hiperresponsividade, bronquíolos, tabagismo, hiperinsuflação pulmonar.

Abstract: This work is a bibliographic review based on selected books and scientific articles, with the objective of highlighting the prevalence of chronic respiratory diseases, with a focus on asthma and COPD, showing their different pathophysiology, pathogenesis and clinical manifestations. Evidencing the importance of the correct diagnosis to execute the specific treatment for each. **Keywords:** COPD, asthma, chronic inflammation, hyperresponsiveness, bronchioles, smoking, lung hyperinflation.

Introdução

Epidemiologia DPOC e Asma

As doenças respiratórias crônicas representam um problema para a saúde pública. São doenças que interferem no cotidiano e, se não tratadas, podem levar ao óbito. No Brasil, a DPOC e asma são dois exemplos que ainda se mostram muito prevalentes. A asma, em

2020, foi a causa de 47.897 internações pelo SUS, sendo uma queda significativa em comparação ao ano anterior. Já a DPOC, em 2018, se mostrou presente em 17% dos adultos acima de 40 anos [1].

No Brasil, a DPOC é a terceira causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis, estando na grande maioria dos casos relacionada ao tabagismo. Já a asma é de-

1 Graduada do 4º ano do Curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques e monitora de Histologia na disciplina de Morfologia Funcional I.

2 Profª. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UERJ.

3 Profª. da Disciplina de Morfologia Funcional I. Doutora pela UFRJ.

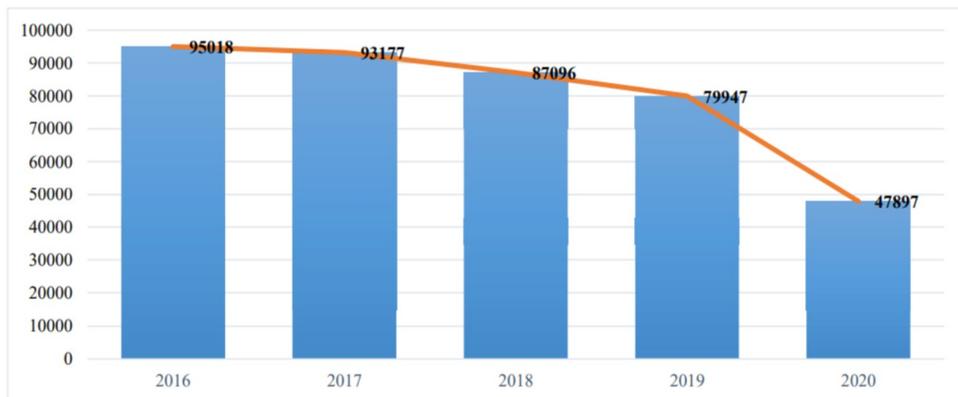
sencadeada por fatores alérgicos, na qual observa-se interação entre a genética e fatores externos (alérgenos), estando mais prevalente em crianças e adolescentes [2].

As disfunções presentes na asma e DPOC causam múltiplos processos inflamatórios do trato respiratório. Em adultos, apresentam uma sintomatologia similar, sendo difícil diferenciar as duas patologias. O diagnóstico correto é extremamente importante, uma vez que cada uma tem um etiopatogenia diferente, e assim, tratamentos individuais [2].

A asma e a DPOC são doenças que comprometem significativamente a qualidade de vida, sendo

patologias extremamente sintomáticas que interferem no trabalho, lazer, e motivam repetidas internações e atendimentos em ambulatórios e pronto-socorro. Além disso, ambas acarretam alto custo financeiro, associado ao diagnóstico, ao tratamento e aos cuidados de seguimento dos portadores dessas doenças [2].

Com isso, o trabalho visa apresentar a patogênese e fisiopatologia distinta destas duas doenças respiratórias crônicas. As suas apresentações clínicas, como é feito o diagnóstico de cada uma, e as duas abordagens terapêuticas específicas [2].



Fonte: Elaborado pelos autores, a partir de dados coletados do Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (2021).

Figura 1: Distribuição das internações por asma no Brasil, por ano, de 2016 a 2020 [3].

Patogênese e Fisiopatologia da DPOC

A DPOC é caracterizada pela persistência de sintomas respirató-

rios e obstrução crônica da passagem de ar, observada na espirometria. Dentro dessa classificação se enquadra o enfisema, caracterizado

pela destruição da parede alveolar com o aumento do espaço aéreo, a bronquite crônica, definida por tosse produtiva crônica, e a doença de pequenas vias aéreas, que cursa com bronquíolos estreitos e em menor quantidade [4].

Patogênese

A patogênese da DPOC envolve a obstrução da passagem de ar, seja pela destruição extensa das pequenas vias aéreas, ou o estreitamento da mesma por hiperplasia celular, acúmulo de muco, e fibrose. Dentre as diferentes formas que a DPOC pode apresentar, a enfisematosa tem a sua patogênese mais bem definida, com seu desenvolvimento relacionado a quatro eventos.

Primeiramente, é necessário que um indivíduo seja cronicamente exposto à fumaça de cigarro, e que ele seja geneticamente susceptível, desencadeando, a nível das vias aéreas grandes, pequenas e terminais, uma resposta autoimune e inflamatória [4].

O segundo evento que deve ocorrer, para desenvolver um quadro enfisematoso, é a liberação de proteases pelas células inflamatórias. Estas enzimas danificam a matriz extracelular que comporta as vias aéreas, vasos e superfícies de troca gasosa. Para que haja a destruição alveolar e perda das pequenas vias aéreas e da vasculatura periférica pulmonar, é necessário que

ocorra apoptose celular. O que leva a esta morte da estrutura celular são lesões oxidativas, senescência celular, e perda proteolítica das adesões da matriz celular. Para completar as alterações anatomopatológicas do enfisema, a reparação desordenada de elastina e componentes da matriz extracelular leva ao alargamento dos espaços aéreos [4].

1. Destruição da Matriz Extracelular

A elastina é o principal componente das fibras elásticas e é essencial à integridade pulmonar. Em 1960, foi observado que pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina, inibidor da elastase de neutrófilo, tinha maior risco de desenvolver enfisema. Com isso, foi postulado a hipótese, até hoje reconhecida como parte da patogênese do enfisema, de que o equilíbrio entre as enzimas que degradam elastina e seu inibidores determinava a susceptibilidade do indivíduo sofrer destruição das vias aéreas e aumento do espaço interalveolar [4].

2. Inflamação Crônica

O tabagismo é o principal ativador da resposta inflamatória. Os agentes oxidativos da fumaça do cigarro ativam neutrófilos e macrófagos pulmonares que produzem proteases e quimiocinas responsáveis por atrair células inflamatórias e imunes. O fator de transcrição Nrf2,

regulador do equilíbrio oxidativo, e a enzima SOD 3, um antioxidante potente, sendo dois componentes relacionados ao estresse oxidativo que já foram implicados na patogênese do enfisema. A disfunção mitocondrial pode piorar esse processo. A ativação, por oxidação, da via que inativa a histona desacetilase-2 (HDAC2), que leva a transcrição de metaloproteases da matriz e citocinas inflamatórias (IL-8 e TNF- α) e consequentemente ao recrutamento de neutrófilos. A fumaça do cigarro também leva ao recrutamento de células TCD8+ que libera proteína 10 induzida por interferon gama, que estimula produção de elastase pelos macrófagos. As metaloproteases da matriz e serina proteases agem juntas, uma degradando o inibidor da outra, causando dano pulmonar [4].

A inflamação exuberante foi evidenciada em pacientes em estágios avançados de doenças pulmonares, mesmo tendo parado de fumar por um longo tempo. Isso sugere que o fumo, além de desencadear o processo inflamatório que inicia a doença, em indivíduos suscetíveis, ele também irá estabelecer um processo inflamatório crônico, que irá levar a progressão do quadro, mesmo após a interrupção do uso [4].

3. Morte Celular

A morte estrutural celular,

mediada por oxidante da fumaça de cigarro, ocorre por vários mecanismos. Um exemplo inclui a produção excessiva de ceramidas e a inibição da rapamicina em mamíferos (mTOR) pela proteína Rtp 801, que leva à morte celular, inflamação e proteólise. O envolvimento do mTOR e outros marcadores de senescência celular permitiram avaliar o enfisema com uma patologia que se assemelha com envelhecimento pulmonar [4].

4. Reparação Ineficiente

A fumaça do cigarro prejudica a função do macrófago de captar células apoptóticas, limitando a capacidade pulmonar de substituir pequenas vias aéreas e microvasculaturas destruídas e reparar os alvéolos danificados. Esse processo de captura pelos macrófagos, normalmente leva a produção de fatores de crescimento e reduz a inflamação, promovendo reparação pulmonar [4].

Fisiopatologia

1. Obstrução do Fluxo de Ar

A limitação do fluxo de ar é determinada através da espirometria. O teste envolve a avaliação do volume de ar exalado no primeiro segundo da expiração forçada (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF), que é o volume total de ar expirado. A razão entre VEF₁/CVF normalmente se encontra cronicamente reduzida em pacientes com

DPOC, e, ao contrário da asma, não melhora com o uso de broncodilatores inalatórios [4].

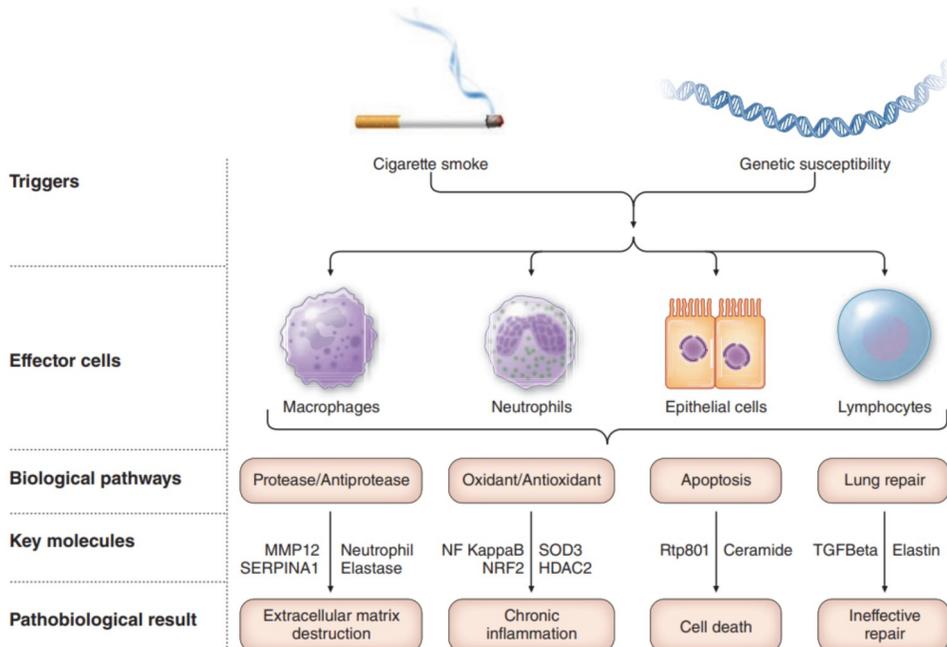


Figura 2: Após longo período de exposição à fumaça de cigarro, em indivíduos geneticamente susceptíveis, células epiteliais pulmonares e linfócitos T e B recrutam células inflamatórias ao pulmão. Trajetos biológicos de desbalanço protease/anti-protease, desbalanço oxidante/antioxidante, apoptose e reparo pulmonar acarretam a destruição da matriz extracelular, morte celular, inflamação crônica, e reparo ineficaz. A maioria dos trajetos biológicos ocasionam múltiplos resultados patológicos, somente algumas relações são evidenciadas acima [4].

2. Hiperinsuflação Pulmonar

Nos casos mais avançados da DPOC, também é observado o aumento do volume residual pulmonar e hiperinsuflação progressiva. O pulmão insuflado, apesar de aumentar a capacidade pulmonar total, empurra o diafragma. O achatamento do diafragma, diminui sua zona de oposição com a parede abdominal, diminuindo a pressão positiva exercida no abdome durante a

inspiração, que dificulta o movimento da caixa torácica, prejudicando a inspiração. Além disso, as fibras musculares do diafragma achatado são mais curtas do que o normal, impedindo-o de gerar a pressão inspiratória adequada. Com isso, para atingir a pressão intrapulmonar necessária para produzir a respiração cíclica, o diafragma precisa gerar ainda mais tensão. A hiperinsuflação deixa a caixa torácica

distendida além do normal, com isso, na respiração cíclica, músculos inspiratórios são utilizados para

vencer a resistência da cavidade torácica [4].

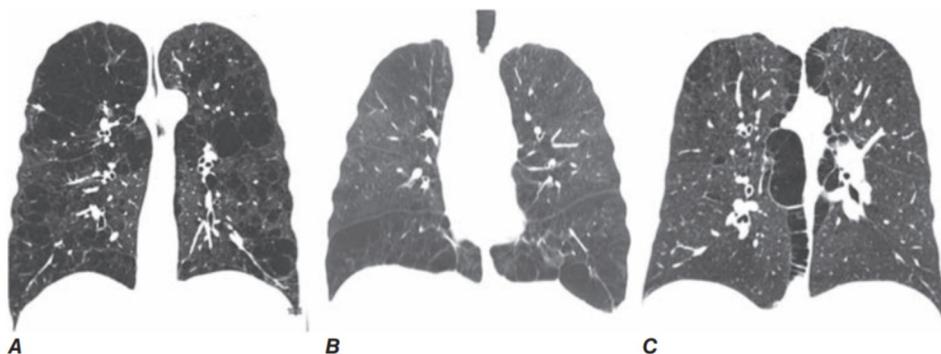


Figura 3: Padrões de Enfisema. A. Enfisema centrolobular com acometimento extenso do lobo superior, em um homem de 68 anos, fumante de 70/maço/ano, mas com FEV₁ de 81%. B. Enfisema panlobular com perda difusa do parênquima, com predominância nos lobos inferiores, em um homem de 64 anos com deficiência grave de alfa-1-antitripsina. C. Enfisema paraseptal com inflamação das vias aéreas, em uma mulher de 52 anos fumante de 37/maço/ano e uma FEV₁ de 40% [4].

3. Troca Gasosa

A uma relação entre a VEF₁ e alterações na troca gasosa. A PaO₂ arterial se mantém normal até o VEF₁ atingir 50% do seu esperado. Já o aumento da PaCO₂ é esperado quando o VEF₁ se encontra abaixo de 25%. Os pacientes com DPOC que complicam com insuficiência ventricular direita e cor pulmonale por hipertensão da artéria pulmonar, normalmente apresentam VEF₁ abaixo de 25% e hipoxemia crônica, com PaO₂ abaixo de 55 mmHg [4].

Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DPOC

Manifestações Clínicas

Nos estágios iniciais da DPOC

é comum o paciente se mostrar assintomático. Nos quadros mais avançados podemos visualizar no exame físico a hiperinsuflação pulmonar pelo tórax em tonel. Na ausculta pulmonar, achados comuns incluem expiração prolongada, que pode vir acompanhada de chiado. Naqueles com obstrução grave do fluxo de ar, pode ser visualizado o uso de musculatura acessória e cianose no leito ungueal e lábios. A manobra do tripé, na qual o paciente se inclina para frente com as mãos nos joelhos, é uma posição que facilita as ações do esternocleidomastóideo e alivia a dispneia [4].

Os pacientes com DPOC enfisematosa são apelidados de “sopra-

dor rosado”, com biotipo brevilíneo, normocorados em repouso, e que fazem muito uso de musculatura acessória. Já o paciente com bronquite crônica é apelidado de “tossidor azul”, com biotipo brevelíneo, e cianóticos. Entretanto, atualmente, já foi evidenciado que a maioria dos pacientes com DPOC apresentam uma mistura dos dois quadros, sendo difícil diferenciar o enfisema e bronquite crônica pelo exame físico [4].

Nos casos mais avançados, o paciente pode apresentar perda de peso significativa, caquexia e perda de tecido adiposo subcutâneo. Os sinais clínicos de síndrome consumptiva são fatores independentes para mal prognóstico. O definhamento está relacionado à má alimentação e níveis elevados de citocinas inflamatórias (TNF - α) [4].

Em alguns casos pode ser observado a assincronia entre a respiração abdominal e a respiração torácica, chamada sinal de Hoover. Os sinais de insuficiência cardíaca estão cada vez menos vistos desde a implementação da terapia de suplementação de oxigênio. O baqueteamento digital não é sinal clínico da DPOC, sua presença deve ser um sinal de alerta para um possível desenvolvimento de câncer pulmonar [4].

Diagnóstico

As provas de função pulmonar

são as escolhas para fechar o diagnóstico da DPOC. A relação entre a VEF₁/CVF menor que 0.7 representa o marco fisiopatológico da doença. Outros testes incluem a difusão de monóxido de carbono (DLco) utilizada para avaliar a extensão de enfisema, pacientes que apresentam dispnéia desproporcional a limitação ao fluxo aéreo ou com potencial benefício de cirurgia redutora de volume pulmonar. A ergoespirometria é o exame escolhido para avaliar pacientes candidatos à reabilitação pulmonar, que o comprometimento pulmonar não corresponde ao grau de dispneia [4].

Os exames de imagem também podem ser utilizados para auxílio do diagnóstico. O raio-x de tórax pode ajudar a descartar diagnósticos diferenciais. Algumas alterações sugestivas de DPOC, são os sinais de hiperinsuflação pulmonar, como perda da curvatura diafragmática e aumento do espaço retroesternal. A TC auxilia na avaliação do grau do enfisema, pela extensão do parênquima comprometido, e seu tipo morfológico, pela sua distribuição e localização lobular em que predomina [4].

Patogênese e Fisiopatologia da Asma

A asma é uma doença pulmonar inflamatória crônica caracterizada por episódios recorrentes de broncoconstrição, estreitamento re-

versível das vias respiratórias e acúmulo de muco nas vias aéreas, geralmente acompanhada de inflamação. A asma pode ser desencadeada após exposição repetida a um antígeno, chamada asma alérgica, ou por uma regulação nervosa autonômica anormal da função das vias aéreas, asma não-alérgica. O desenvolvimento da asma é condicionado por fatores genéticos somados à exposição ambiental e fatores endógenos relacionados ao desenvolvimento. A progressão da doença e o grau de comprometimento podem ser afetados pela manutenção da exposição ambiental e novos gatilhos para o estreitamento das vias respiratórias, como infecções virais e poluição do ar. Os sintomas clássicos observados em pacientes asmáticos são: dispnéia, sibilos e tosse, relacionados ou não a fatores desencadeantes e resolvidos espontaneamente ou com o auxílio de medicações. Outro quadro bastante comum, porém mais grave, é o episódio de broncoespasmo agudo, conhecido como exacerbação da asma, que frequentemente exige cuidados médicos emergenciais e hospitalização, podendo levar o paciente a óbito [4].

A patogênese da asma se dá pela interação entre genes de risco que predispõem à atopia e asma, fatores endógenos relacionados ao desenvolvimento (ex: envelhecimento e menopausa) e exposições

ambientais e gatilhos que estimulam a hiperresponsividade e estreitamento das vias aéreas, dentre eles: alérgenos (ex: ácaros, fungos, pólen e contato com gatos e cães), irritantes e poluição do ar, tabaco, infecções virais, exercício físico, ar seco e frio, medicamentos (ex: betabloqueadores), exposição ocupacional, mudanças hormonais (ex: gestação) e obesidade. Tais fatores contribuem para a ocorrência simultânea ou individual de alterações patológicas específicas das vias aéreas, como: hiperresponsividade, inflamação e edema das vias aéreas, contração da musculatura lisa brônquica, hipersecreção das glândulas mucosas brônquicas e células caliciformes, deposição de colágeno e espessamento da membrana basal, ruptura do epitélio das vias aéreas e proliferação vascular e neuronal. Tais modificações levam à obstrução aguda e crônica das vias aéreas, característica dos quadros de asma [5].

1. Hiperresponsividade das Vias Aéreas

A hiperresponsividade brônquica é uma característica marcante da asma. Ela é caracterizada por aumento da reatividade e grau de estreitamento das vias aéreas em resposta a estímulos que, em indivíduos não-asmáticos, não provocariam hiperresponsividade ou qualquer grau de reação das vias aéreas. Em pacientes asmáticos, tais estímu-

los desencadeiam a ativação de células inflamatórias, que liberam broncoconstritores e mediadores inflamatórios, responsáveis por produzir edema e hipersecreção mucosa, e a estimulação sensorial nervosa, que age sobre células inflamatórias e a musculatura lisa brônquica, promovendo contração. Além disso, ocorre espessamento da parede e diminuição da complacência das vias respiratórias devido à hipertrofia e hi-

perplasia da musculatura lisa brônquica, deposição subepitelial de colágeno e matriz fibrosa, edema intersticial e infiltrado inflamatório na região mucosa. Tais mecanismos e alterações patológicas, desencadeados pela hiperresponsividade brônquica e ativação inflamatória local, acarretam estreitamento desproporcional das vias aéreas em resposta a um estímulo primário [4].

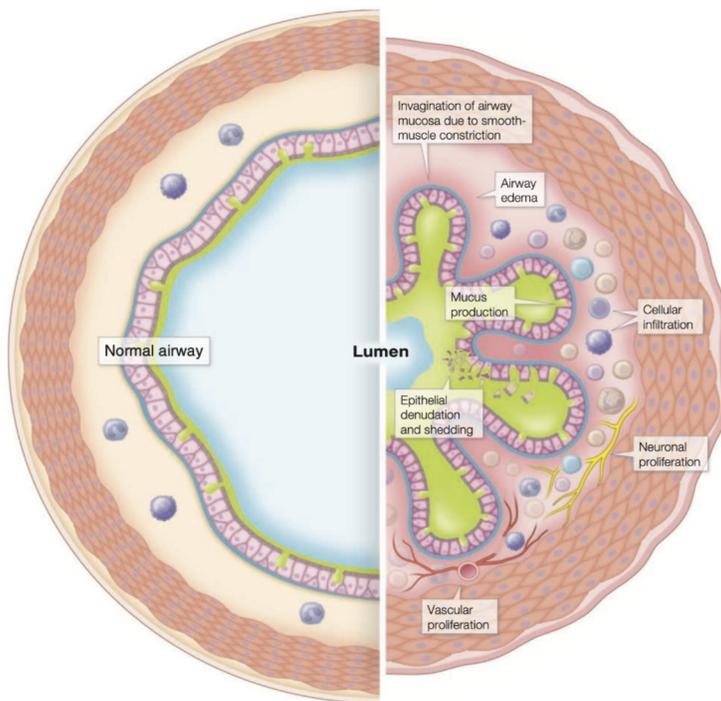


Figura 4: Alterações patológicas das vias aéreas no quadro de asma. A imagem ilustra um corte transversal de um brônquio. O lado esquerdo representa a via aérea normal pérvia. O lado direito evidencia as alterações patológicas associadas ao quadro de asma que levam ao estreitamento das vias aéreas, como contração da musculatura lisa brônquica, tampões de muco no lúmen e espessamento da submucosa devido ao edema e inflamação. Além disso, exibe disrupção do epitélio das vias aéreas e proliferação vascular e neuronal [4].

2. Inflamação e Edema

Em geral, pacientes asmáticos apresentam sinais de inflamação das vias aéreas. A grande maioria deles exibe processo inflamatório do tipo 2, caracterizado por infiltrado eosinofílico e pelo envolvimento do sistema imune inato e adaptativo para promover imunidade de barreira nas superfícies mucosas. A inflamação do tipo 2 está associada ao recrutamento de linfócitos TH2 auxiliares CD4+ e células linfóides inatas do grupo 2 (ILC2) por células dendríticas, em decorrência da ativação por um alérgeno ou antígeno. Após serem recrutados, promovem a produção de citocinas, como as interleucinas (IL) 4, 5, 9 e 13. A IL-4 estimula a mudança de isótipo da célula B para produção de IgE, que se liga a basófilos e mastócitos, promovendo sensibilização ambiental a alérgenos e a produção de citocinas do tipo 2, levando à contração da musculatura lisa brônquica, edema e hipersecreção de muco. A IL-5 é responsável por regular a formação, recrutamento e sobrevivência dos eosinófilos, que determinarão o edema, enquanto a IL-9 regula a função dos mastócitos, promovendo a liberação dos mediadores histamina, leucotrienos e fator quimiotático eosinofílico, a fim de desencadear a quimioatração de eosinófilos, aumentar a permeabilidade dos vasos sanguíneos, que resultará em edema, promover a contração do mús-

culo liso, que causa broncoconstrição, e a hipersecreção de muco pelas células caliciformes. A IL-13 induz a hiperresponsividade brônquica, que leva à broncoconstrição, além de promover hipersecreção de muco e metaplasia das células caliciformes. Uma parcela menor dos pacientes exibe inflamação tipo não-2, representada por infiltrado neutrofílico, de forma exclusiva ou paralelamente à infiltração de eosinófilos, e a predominância de neutrófilos está associada a quadros mais graves de asma. Em alguns casos, denominados paucigranulocíticos, as alterações patológicas observadas não são acompanhadas de processo inflamatório e sua etiologia não é clara [4].

De forma aguda, a ativação de mecanismos inflamatórios promove vasodilatação e congestão da microvasculatura brônquica. O aumento da permeabilidade vascular resulta em extravasamento de exsudato para o interstício e lúmen das vias aéreas, ou seja, edema. A presença de exsudato no lúmen das vias aéreas contribui para aumentar a resistência do fluxo de ar. A infiltração de células inflamatórias na região, como eosinófilos, principalmente, e linfócitos, macrófagos e mastócitos, contribui com o espessamento da membrana basal e a ruptura do epitélio brônquico e perda da barreira de proteção epitelial. Os episódios recorrentes de inflamação aguda e a cronificação do

processo inflamatório contribuem para o aparecimento de outras alterações, como a deposição de colágeno e matriz fibrosa subepitelial, hi-

perplasia e hipertrofia da musculatura lisa, hiperplasia das células caliciformes e angiogênese [6].

Tabela 1 - Inflamação na Asma

Inflamação aguda	Inflamação crônica / Remodelamento
Broncoconstrição	Fibrose subepitelial
Aumento da permeabilidade vascular	Hiperplasia e hipertrofia do músculo liso
Edema	Hiperplasia da célula caliciforme
Vasodilatação	Angiogênese
Hipersecreção de muco	

Tabela 1: Inflamação na Asma - características patológicas da inflamação na asma na fase aguda e crônica, associada ao remodelamento estrutural [6].

3. Contração da Musculatura Lisa Brônquica

A contração e o encurtamento da musculatura lisa que envolve a via aérea devido à hiperresponsividade da via aérea somados à hipertrofia e hiperplasia muscular em decorrência do processo inflamatório, que leva ao espessamento da parede dos brônquios, acarretam em invaginação da mucosa brônquica e estreitamento ainda maior do lúmen das vias aéreas. Ademais, a musculatura lisa brônquica produz proteínas com função inflamatória (quimiocinas e citocinas) e de proliferação neuronal (neurotrofinas). A produção de quimiocinas e citocinas contribui com a sobrevivência das células inflamatórias na região, especialmente de mastócitos, estimulando o processo inflamatório. Já a produ-

ção de neurotrofinas estimula a proliferação neuronal, capaz de mediar o tônus muscular liso brônquico e potencialmente estimular o broncoespasmo agudo e promover aumento do tônus muscular das vias aéreas de forma crônica [6].

4. Fibrose Subepitelial e Diminuição da Complacência Brônquica

A unidade trófica mesênquima-epitelial (EMTU), formada pelo epitélio e tecido conjuntivo subepitelial, responde ao dano estrutural promovendo uma produção exacerbada de fatores de crescimento pró-fibróticos (ex: TGF- β), que estimulam a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos. Os miofibroblastos promovem a deposição de colágenos de reparo e outros componentes da matriz, como tenascina, periostina, fibronectina e

osteopontina, na região da membrana basal subepitelial brônquica. A deposição de colágeno e matriz favorece o endurecimento das paredes brônquicas e afeta a complacência das vias aéreas. O aumento da tensão concêntrica exercida pelo músculo liso ao contrair pode resultar em respostas exageradas e broncoespasmo. Além disso, a capacidade do lúmen de aumentar de tamanho com o relaxamento da musculatura lisa pode ser prejudicada e a deposição de colágeno e matriz pode estreitar o lúmen das vias aéreas, limitando a capacidade de dilatação e contribuindo com a obstrução crônica das vias aéreas [4].

5. Hipersecreção de Muco e Metaplasia das Células Caliciformes

A ativação inflamatória no paciente asmático estimula a hipersecreção de muco pelas glândulas mucosas brônquicas e células caliciformes e induz a metaplasia de células caliciformes. Ocorre o surgimento de células caliciformes nos bronquíolos periféricos, onde normalmente estão ausentes, levando a formação de espirais de Curschmann nas pequenas vias aéreas, constituídas de muco condensado. O muco produzido na asma grave é espesso e viscoso, o que contribui para uma menor depuração do muco e formação de tampões mucosos que obstruem as vias respiratórias. Estes tampões contêm altas concentrações de

MUC5AC e MUC5B e proteínas plasmáticas, dificultando a digestão proteolítica da MUC5AC e MUC5B pela enzima elastase neutrofílica. Somado à broncoconstrição, tais alterações contribuem para o estreitamento e obstrução do lúmen das vias respiratórias [4].

6. Dano Estrutural ao Epitélio Brônquico

Mecanismos patogênicos diversos contribuem com o dano ao epitélio brônquico, como a infiltração de células inflamatórias na região, que favorece o espessamento da membrana basal e a ruptura do epitélio brônquico, também conhecido como desnudamento epitelial. A perda da continuidade da barreira de tecido epitelial expõe estruturas profundas das vias aéreas a fatores exógenos, como alérgenos, infecções virais, poluentes atmosféricos (ex: monóxido e dióxido de carbono), e a fatores endógenos, como enzimas proteolíticas (ex: triptase, quimase e MMP-9 de mastócitos e eosinófilos). A soma das alterações estruturais observadas no quadro de asma desencadeia o remodelamento brônquico e a extensão do dano está relacionada à gravidade da asma e com o grau de hiperresponsividade brônquica [4].

7. Proliferação Vascular e Neuronal

Em um grupo de asmáticos,

existe um grau significativo de angiogênese. Estudos indicam que a proliferação vascular ocorre devido à produção de fatores angiogênicos, gerados durante o processo inflamatório brônquico. Enquanto isso, células da musculatura lisa brônquica, células epiteliais e inflamatórias produzem neurotrofinas, proteínas que estimulam a proliferação da

rede neural. Esta rede neoformada é capaz de regular o tônus muscular liso brônquico e, consequentemente, contribuir para a ocorrência de broncoespasmos e potencialmente aumentar o tônus muscular das vias aéreas de forma crônica, e regular a produção de muco, importante fator envolvido na patogênese da asma [4].

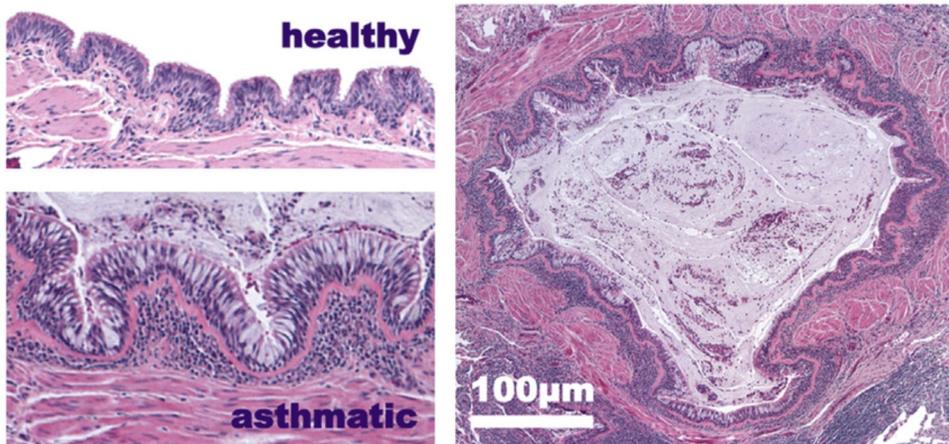


Figura 5: Alterações Patológicas das Vias Aéreas no quadro de asma. As imagens ilustram cortes histológicos de um brônquio. A imagem no canto superior esquerdo representa a via aérea normal. A imagem no canto inferior esquerdo e a imagem à direita evidenciam as alterações patológicas associadas ao quadro de asma, levando à obstrução do fluxo de ar devido à hipersecreção de muco somada ao estreitamento do lúmen das vias aéreas [4].

Manifestações Clínicas e Diagnóstico da Asma:

Manifestações Clínicas

Os pacientes com quadro de asma costumam exibir sibilos, dispnéia e tosse, em decorrência da exposição a gatilhos ou originados de maneira espontânea e podendo ocorrer juntos ou sozinhos. Tam-

bém podem apresentar aperto no peito e produção de muco. Os sintomas apresentados podem melhorar espontaneamente ou após tratamento e podem variar bastante de acordo com a idade do indivíduo, sazonalidade e controle terapêutico adequado. Pode ocorrer piora dos sintomas à noite, causando despertares noturnos, um indicador de

controle inadequado da doença. As exacerbações da asma representam uma piora aguda das manifestações da doença e podem ser graves o suficiente para demandar tratamento médico de urgência e hospitalização, podendo levar ao óbito. Frequentemente, infecções virais do trato respiratório superior (ITRS) induzem a exacerbação da asma, mas outros desencadeantes também pode originá-la. Os pacientes em quadro de exacerbação da asma costumam apresentar alterações clínicas, das provas de função pulmonar e laboratoriais. Clinicamente, exibem aumento da dispnéia, sibilância e opressão do tórax, assim como taquipnéia, hiperinsuflação pulmonar, taquicardia e sinais de hipoxemia. A espirometria exhibe redução do volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e do fluxo máximo que ocorre durante a expiração, denominado fluxo expiratório de pico (FEP). Além disso, na gasometria é possível observar a alteração da pressão parcial de CO₂ (PCO₂) no sangue, que exprime a eficácia da respiração a nível alveolar; durante uma exacerbação da asma, a PCO₂ encontra-se reduzida por conta da hiperventilação e uma PCO₂ normal ou crescente pode evidenciar insuficiência respiratória iminente [4].

Diagnóstico

O diagnóstico da asma é feito

por meio da identificação de critérios clínicos e funcionais durante a anamnese e exame físico do paciente e pelo exame de função pulmonar (espirometria). Clinicamente, é definido por histórico de episódios recorrentes de dispnéia, sibilos, aperto no peito e/ou tosse, que: piora à noite ou ao acordar; frequentemente são desencadeados por exercício físico, risos, exposição a alérgenos, ar frio e outros precipitantes broncoconstritores (listados anteriormente); surgem ou são agravados devido a infecções respiratórias; após considerar e descartar possíveis diagnósticos diferenciais. O principal diagnóstico diferencial da asma nos adultos é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outros diagnósticos diferenciais incluem: corpo estranho inalado, rinossinusites, disfunção de cordas vocais, obstrução de vias aéreas centrais, hiperventilação psicogênica, bronquiectasias, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), micoses broncopulmonares alérgicas, tuberculose pulmonar, hipertensão arterial pulmonar (HAP), doenças pulmonares intersticiais, insuficiência cardíaca, neoplasia pulmonar e tosse induzida por medicamentos. Através da anamnese e exame físico é necessário avaliar e descartar tais possibilidades. Entre os episódios agudos, o exame físico do paciente asmático pode ser normal. Por outro lado, muitos apresentarão evidências de

rinite alérgica; pelo menos 5% dos pacientes podem apresentar pólipos nasais, especialmente em quadros mais graves; e alguns vão exibir sibilos, principalmente na expiração. Enquanto isso, pacientes com quadro agudo de asma chegam ao pronto-socorro com taquipnéia, utilizando musculatura acessória e taquicardia. É também comum durante as crises observar sibilância com fase expiratória prolongada, porém à medida que a obstrução das vias aéreas se agrava, a ausculta torácica pode se tornar silenciosa, com a perda dos sons respiratórios. Para confirmação diagnóstica, devem ser feitas provas de função pulmonar ou demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas. O estreitamento das vias aéreas na asma leva a um aumento da resistência ao fluxo de ar, levando à diminuição do fluxo aéreo expiratório ao submeter o paciente a manobras de expiração forçada. Portanto, recomenda-se a realização da espirometria, a fim de avaliar a presença de limitação e variabilidade excessiva do fluxo aéreo expiratório. Em pacientes asmáticos, podem ser observados: pico de fluxo expiratório (PFE), o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e a relação VEF1/capacidade vital forçada (CVF) abaixo do limite de normalidade. Além disso, são considerados indicadores de reversibilidade: aumento de $\geq 12\%$ do VEF1 e de ≥ 200 ml por pelo menos

15 minutos após administração de $\beta 2$ -agonista ou após o uso de corticóide por semanas; e variabilidade do pico de fluxo diurno $>20\%$. A espirometria inalterada não exclui a possibilidade de asma, mas quanto maiores e mais frequentes forem as variações do fluxo expiratório, maior a confiabilidade do diagnóstico. Se persistirem dúvidas quanto ao diagnóstico após a realização dos testes citados, podem ser feito teste para evidenciar a hiperreatividade das vias aéreas a estímulos, reproduzido em laboratório, comumente através da administração do agonista colinérgico metacolina, em concentrações crescentes por via inalatória. Uma queda de 20% no VEF1 após oferta de ≤ 400 μg de metacolina traduz reatividade das vias aéreas. Dentre outras ferramentas de avaliação do quadro, está a contagem de eosinófilos em pacientes não tratados com corticóides inalatórios. A elevação do número de eosinófilos está associada a um quadro de asma de maior gravidade e indica probabilidade de resposta ao uso de medicação para inflamação do tipo 2, enquanto níveis extremamente elevados podem evidenciar distúrbios eosinofílicos primários ou um tipo de vasculite necrosante, denominada granulomatose eosinofílica com poliangeíte. Também podem ser indicados os seguintes testes: níveis séricos de IgE, para avaliar elegibilidade do paciente asmáti-

co grave para receber terapia anti-IgE; testes cutâneos, para detectar resposta IgE para antígenos específicos e identificar possíveis quadros de atopia e rinite alérgica; e fração de óxido nítrico exalado (FeNO), um indicador de inflamação eosinofílica das vias aéreas, facilmente depressível com o uso de corticóide inalatório e, portanto, pode ser utilizado para avaliar a adesão ao tratamento. Dentre os exames de imagem, a radiografia de tórax costuma ser normal, exceto nas exacerbações agudas, em que se pode encontrar um pneumotórax, e a tomografia computadorizada não é realizada como rotina de asma. Em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), o valor sérico total de IgE encontra-se acentuadamente elevado, na radiografia de tórax podem ser identificados infiltrados pulmonares eosinofílicos e na tomografia computadorizada de tórax pode ser observada bronquiectasia central. Em geral, é difícil confirmar o diagnóstico em pacientes sob tratamento, pois a obstrução e hiperresponsividade das vias aéreas tende a ser atenuada após início da terapia. É também difícil confirmar o diagnóstico de asma em crianças de até quatro anos, uma vez que o diagnóstico é fundamentalmente clínico devido à dificuldade em realizar provas funcionais [4].

Tratamento da Asma e DPOC

Tratamento da Asma Crônica e Exacerbações

O principal objetivo do tratamento da asma é diminuir o grau de hiperresponsividade das vias aéreas e evitar o remodelamento das vias aéreas. A educação do paciente quanto aos desencadeantes, sinais de alerta e tratamento e a orientação quanto à importância do tratamento adequado a longo prazo são fundamentais. É parte essencial do tratamento identificar e evitar contato com agentes desencadeantes específicos que estimulam o processo inflamatório brônquico da asma em cada paciente. O tabagismo, por exemplo, está associado a um maior número de internações hospitalares e maior rapidez no agravamento da função respiratória em pacientes com asma, portanto, parar de fumar é essencial. Além disso, a maior parte dos pacientes necessita receber tratamento farmacológico concomitante, geralmente sendo utilizados broncodilatadores, capazes de promover relaxamento da musculatura lisa brônquica e rápido alívio dos sintomas associados à broncoconstrição, e controladores do processo inflamatório, como os corticóides inalatórios e sistêmicos. A principal classe de broncodilatadores utilizada é representada pelos agonistas β_2 adrenérgicos, que ativam receptores β_2 adrenérgicos e assim pro-

movem relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas. Os broncodilatadores agonistas β_2 adrenérgicos inalatórios podem ser de ação curta (BAAC) e ação longa (BAAL). Dentre os BAAC, está o salbutamol, bastante utilizado como medicação de resgate, em quadros agudos de asma, e de prevenção da asma induzida pelo exercício físico, já que exibe curto período de latência e duração de até 6 horas. Entre os BAAL estão o salmeterol e o formoterol, utilizados em horários fixos e em associação com fármacos anti-inflamatórios, por exemplo corticosteróides inalatórios (CI), como parte do tratamento regular e de longo prazo da asma crônica. A combinação de BAAL e CI reduz a incidência de exacerbações da doença e representa ótima opção de tratamento a longo prazo de quadros persistentes de asma de grau moderado, grave e muito grave. Preferencialmente, devem ser utilizadas medicações inalatórias; o uso de formulações orais dos agonistas β_2 adrenérgicos está associado a efeitos colaterais, como tremores musculares e palpitações, de maior intensidade e não é recomendado. Além dos agonistas β_2 adrenérgicos, existem outras medicações broncodilatadoras disponíveis, como os anticolinérgicos e a teofilina. Os anticolinérgicos podem ser de ação curta e longa, são menos efetivos e considerados como opção de tratamento adicional quando o

uso dos agonistas β_2 adrenérgicos não é suficiente para controlar adequadamente o quadro de asma. Uma das vantagens da teofilina é o fato de ter ação broncodilatadora e anti-inflamatória, porém altos níveis plasmáticos estão associados a toxicidade e portanto é pouco utilizada. Ela pode ser utilizada em doses baixas em associação com CI também em doses baixas para pacientes com asma grave. Em pacientes com quadro persistente de asma leve, moderada, grave e muito grave, os broncodilatadores devem ser utilizados de forma regular e em associação com as terapias de controle da inflamação, sendo os CI (ex: beclometasona e budesonida) a medicação mais efetiva, frequentemente administrada em duas doses diárias. Os CI não proporcionam alívio imediato como os broncodilatadores, mas reduzem a hiperresponsividade das vias aéreas e, após alguns dias de tratamento, melhoram a função pulmonar e os sintomas respiratórios noturnos e induzidos pela prática de atividades físicas, assim como os quadros de exacerbação da asma. A ocorrência de despertares noturnos representa um indicador de controle inadequado da asma. É recomendado enxaguar a boca após a aplicação e utilizar espaçadores a fim de reduzir efeitos colaterais, como candidíase oral e rouquidão. Além disso, o uso de espaçadores permite que a medicação vá diretamente

para os pulmões; isto reduz a parcela de medicação que fica nas bochechas, céu da boca e gengivas, que acaba sendo absorvida pelas mucosas, e aumenta a absorção pulmonar do CI [7]. O uso de corticóides sistêmicos por via oral deve ser evitado devido aos múltiplos potenciais efeitos colaterais, geralmente a sua utilização é restrita a quadros de exacerbação aguda e de pacientes com asma persistente muito grave.

Além dos corticóides, existem outras medicações de controle inflamatório disponíveis, como os anti-leucotrienos (ex: montelucaste), cromoglicato sódico e nedocromila dissódica, anticorpos que neutralizam IgE (ex: omalizumabe) e os anticorpos que bloqueiam IL-5 (ex: mepolizumabe e relizumabe) e seu recep-

tor (ex: benralizumabe). Aparentemente, o omalizumabe diminui a frequência de exacerbações agudas de asma em pacientes graves, mas é bastante caro, sendo utilizado apenas em pacientes com altos níveis séricos de IgE e em asmáticos refratários ao tratamento com doses máximas de broncodilatadores inalatórios e CI. Os anticorpos que bloqueiam IL-5 e seu receptor são responsáveis por reduzir a eosinofilia sanguínea e tecidual, assim como a incidência de exacerbações nos asmáticos com eosinófilos aumentados no escarro apesar do tratamento com doses máximas de CI. A escolha da terapêutica farmacológica é feita de forma escalonada e em acordo com a gravidade do quadro, segundo a tabela abaixo [4][7].

β ₂ -agonista de ação curta conforme a necessidade para aliviar os sintomas				
Leve intermitente	Leve persistente	Moderada persistente	Grave persistente	Muito grave persistente
	CI Dose baixa	BAAL CI Dose baixa	CI Dose alta	CI Dose alta
		BAAL	BAAL	BAAL
				CO

Figura 6: Tratamento da Asma. Abordagem escalonada ao tratamento da asma de acordo com a gravidade da doença e a capacidade de controlar os sintomas. BAAL, Beta-2 Agonista de ação longa; CI, Corticoesteroide inalatório; CO, Corticoesteroide oral [4].

Em quadros de exacerbação da asma, é recomendado o uso de altas doses de BAAC, administrado por nebulização ou inalador com dosímetro e espaçador, em associação com corticosteróides sistêmicos administrados por de forma injetável por via intravenosa (ex: metilprednisolona) ou oral (ex: prednisona). Podem ser usados broncodilatores anticolinérgicos inalatórios junto aos BAAC. Deve ser ofertado oxigênio suplementar a fim de manter a saturação de oxigênio acima de 90% e, sob insuficiência respiratória, deve ser instituída ventilação mecânica a fim de diminuir a pressão nas vias aéreas e a pressão positiva expiratória final intrínseca (PEEPi), que ocorre quando o tempo expiratório é inferior ao tempo necessário para desinsuflação pulmonar adequada, acarretando hiperinsuflação pulmonar. Não é recomendado o uso de antibióticos como rotina, uma vez que infecções bacterianas raramente levam à exacerbação da asma, exceto se houver pneumonia [4].

Tratamento da DPOC

O tratamento da DPOC tem como objetivos promover alívio dos sintomas respiratórios, aumentar a resistência à prática de exercícios físicos e melhorar o quadro de saúde geral e, além disso, reduzir riscos futuros de progressão da doença, prevenir e tratar exacerbações e re-

duzir a mortalidade. A gravidade da obstrução do fluxo das vias aéreas, a sintomatologia apresentada pelo paciente e a história de exacerbações são utilizadas para individualizar o tratamento dos pacientes com a doença. Em primeiro lugar, a cessação do tabagismo é medida fundamental para todos os pacientes com DPOC, pois diminui o ritmo de declínio das funções pulmonares e costuma reverter o volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) para o dos não fumantes e aumenta a sobrevida. Para todos os pacientes com DPOC fumantes adultos, exceto gestantes, podem ser ofertadas medidas farmacológicas para auxiliar a cessação do tabagismo. Dentre elas, estão a reposição de nicotina através do uso de adesivos transdérmicos, pastilhas e gomas, sprays nasais e inaladores orais, a administração oral de bupropiona, que pode ser combinada à reposição de nicotina, e o uso de vareniclina, agonista parcial dos receptores nicotínicos de acetilcolina. É também necessário realizar a reabilitação pulmonar, a fim de melhorar o estado funcional e diminuir a dispnéia e hospitalizações, e a vacinação contra a gripe anual e as vacinas pneumocócica e pertussis (coqueluche). Outras medidas incluem: uso de broncodilatores, corticosteróides, inibidores de PDE4 (ex: roflumilaste), antibióticos (ex: azitromicina), oxigenioterapia e, se houver necessida-

de, opções cirúrgicas. Os broncodilatadores reduzem drasticamente os sintomas respiratórios e exacerbações nos pacientes com DPOC e podem ser utilizados os agonistas β -adrenérgicos de curta e longa duração, anticolinérgicos de curta e longa ação e os derivados da teofilina, que apesar de ter efeito broncodilatador e também anti-inflamatório, apresenta risco de toxicidade sob altos níveis plasmáticos, o que limita a sua utilização na prática. Os pacientes com sintomas leves e exacerbações raras devem receber anticolinérgico inalatório de ação curta (ex: ipratrópio) ou BAAC (ex: salbutamol), aqueles com sintomas mais graves e exacerbações frequentes devem associar um BAAL ou anticolinérgico de ação longa. Apesar da falta de evidências científicas que defendem o uso de corticosteróides inalatórios, o seu uso em associação com broncodilatadores provavelmente reduz a incidência de exacerbações da DPOC. Porém, o uso contínuo de corticosteróides sistêmicos não é recomendado devido ao risco de diversas complicações, como ganho de peso, catarata, intolerância à glicose e osteoporose. Como citado anteriormente, a administração tanto de broncodilatadores, quanto de corticóides, deve ser feita preferencialmente por via inalatória, uma vez que promove menos efeitos colaterais do que formulações orais com absorção sistê-

mica. O roflumilaste, inibidor de PDE4, reduz a incidência de exacerbações nos pacientes com quadro de DPOC grave, bronquite crônica e exacerbações prévias, porém o seu uso é limitado na prática devido aos efeitos colaterais, como náuseas. Dentre os antibióticos, o uso da azitromicina parece diminuir a incidência de exacerbações e portanto é utilizada quando as exacerbações são frequentes. A oxigenoterapia suplementar contínua a longo prazo é capaz de reduzir sintomas respiratórios e prolongar sobrevida de pacientes com DPOC hipoxêmicos, sendo recomendada no caso de: hipoxemia crônica; saturação arterial de oxihemoglobina (SaO_2) $\leq 88\%$; pressão parcial de O_2 no sangue arterial (PaO_2) ≤ 55 mmHg; e PaO_2 entre 56-59 mmHg ou $SaO_2 < 90\%$ associada à manifestações de hipertensão arterial pulmonar (HAP) ou cor pulmonale. Também é feita oxigenoterapia suplementar nos pacientes com dessaturação ao realizar exercícios físicos e dormir. Quando necessário, podem ser consideradas opções cirúrgicas para o tratamento da DPOC grave em estágio terminal, como a cirurgia para redução do volume pulmonar e o transplante pulmonar em pacientes jovens com obstrução crônica muito grave e muitas limitações físicas. Em quadro de exacerbação da DPOC, principal causa de morbimortalidade pela doença, é importante conside-

rar internar os pacientes devido aos riscos associados a uma possível acidose respiratória, agravamento da hipoxemia e pneumonia. Para tratar o quadro de exacerbação da DPOC existem três pilares: uso de broncodilatadores, antibióticos e uso breve de glicocorticóides sistêmicos. Os antibióticos são parte importante do tratamento das exacerbações, pois infecções bacterianas (ex: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) frequentemente desencadeiam o quadro agudo de exacerbação. A escolha dos antibióticos irá variar de acordo com a sensibilidade do paciente. Devem ser administrados broncodilatadores, como o salbutamol (BAAC) e o ipratrópio (anticolinérgico), por nebulização com dosímetro. Os glicocorticóides sistêmicos (ex: prednisolona) diminuem os sintomas e recidivas, porém a hiperglicemia causada por eles é uma das possíveis complicações. Além disso, o paciente com exacerbação da DPOC pode precisar realizar suplementação de oxigênio a fim de manter a $SaO_2 \geq 90\%$ e suporte ventilatório com máscara não invasiva (VNI) [4].

Referências Bibliográficas:

1. MARQUES CP, BLOISE RF, LOPES LB, GODÓI LF, SOUZA PR, ROSA IM, et al. **Epidemiologia da Asma no Brasil, no período de 2016 a 2020**. Research, Society and Development. Jun 8;11(8). 2022. doi:<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.28825>
2. CAMPOS HS. **Asma e DPOC: Vida e Morte**. Boletim de Pneumologia Sanitária. Mar 18;12(1):37–53. 2004. doi:10.5123/s0103-460x2004000100006
3. CRUZ MM, PEREIRA M. **Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis**. Ciência & Saúde Coletiva. Nov;25(11):4547–57. 2020. doi:10.1590/1413-812320202511.00222019
4. LOSCALZO J, KASPER DL, LONGO DL, FAUCI AS, HAUSER SL, JAMESON JL. **Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease**. In: Harrison's principles of Internal Medicine. New York, NY: McGraw Hill; p. 2147–89. 2022.
5. KIERSZENBAUM AL, TRES L. **Histologia e Biologia Celular: Uma Introdução À Patologia**. 5th edn. Elsevier Editora Ltda. 2021.
6. FILHO PDAT. **Asma brônquica: características patológicas**. Disponível em: http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/caracteristicas_patologicas.pdf. Acesso em: 09 nov. 2022.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. **'Como usar o espaçador para asma'** (2018). Disponível em: [https://www.sbmfc.org.br/noticias/como-usar-o-espacador-para-asma/#:~:text=O espaçador ao criar um partir dois anos de idade](https://www.sbmfc.org.br/noticias/como-usar-o-espacador-para-asma/#:~:text=O%20espacador%20ao%20criar%20um%20partir%20dois%20anos%20de%20idade). Acesso em 12 nov. 2022.