



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Patrícia Alexandra Santos Costa Pinto

Vilarinho

Tabaco e DPOC

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Patrícia Alexandra Santos Costa Pinto
Vilarinho

Tabaco e DPOC

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Comunitária

Trabalho efectuado sobre a Orientação de:

Dr.^a Maria João Sena Esteves

Revista Científica de Referência:

Revista Portuguesa de Clínica Geral

Abril, 2010

FMUP

TABACO E DPOC

RESUMO

Introdução: A DPOC é uma doença caracterizada por limitação crónica dos débitos respiratórios, não completamente reversível, acompanhada por dificuldade respiratória, tosse e aumento da produção de expectoração. Tem como principal factor de risco o fumo do tabaco. Grande parte dos doentes com DPOC são fumadores, contudo, apenas uma pequena porção dos fumadores desenvolverem esta patologia. Perceber as razões e, a partir da informação encontrada, apontar estratégias a aplicar em cuidados de saúde primária que previnam ou atrasem o seu desenvolvimento é o objectivo desta revisão.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na Pubmed entre 1 de Janeiro de 2007 e 31 de Janeiro de 2010, em inglês, português e espanhol, utilizando as palavras-chave COPD Smoking, Tabaco, Cigarettes. Foram consultadas ainda algumas páginas on-line (GOLD, WHO, para que não lhe falte o ar e o portal de saúde do ministério da saúde).

Conclusão: O tabaco é um elemento chave no desenvolvimento desta patologia, tirando partido de algumas pequenas alterações individuais ou da capacidade de resposta do organismo para desenvolver doença.

Um dos principais mecanismos associados a esta situação prende-se com a capacidade de cada indivíduo montar uma resposta anti-inflamatória/ anti-oxidante capaz de fazer frente, ou não, ao fumo do tabaco. Outro mecanismo cuja associação está provada passa pela deficiência da $\alpha 1$ - AT, que aumenta a susceptibilidade, sobretudo em indivíduos fumadores. O envelhecimento da população, associado à perda da elasticidade pulmonar é outro dos mecanismos apontados.

Existem muitas outras alterações orgânicas, fisiológicas ou genéticas associadas ao desenvolvimento da DPOC, tendo como motor importante o fumo do tabaco. Pelo que,

se conclui, que a grande medida a implementar na prevenção ou atraso do desenvolvimento desta patologia passe pelo incentivo à cessação tabágica ocupando os cuidados de saúde primários um lugar privilegiado na sua concretização.

Palavras Chave: DPOC, fumar, tabaco, cigarros.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by the limitation of the flow of air to and from the lungs. Not being entirely reversible is accompanied by shortness of breath, cough and mucus production. It has as its primary risk factor the tobacco smoke. Although most people with COPD are smokers, just a small part of the smokers develop this pathology. To understand the reasons and proceed from the information found, pointing strategies to apply in terms of primary medical care that prevent or delay the development of the disease is the purpose of this review.

Methods: A research in Pubmed has been done between 1st January 2007 and 31st January 2010, in English, Portuguese and Spanish, using as keywords COPD, Smoking, Tobacco and Cigarettes. Some websites have also been consulted (GOLD, WHO, so you do not have shortness of air and the Ministry of Health Portal).

Conclusion: Tobacco is a key element in the development of this pathology, taking advantage of some minor individual alterations or of the body response ability to develop disease.

One of the foremost mechanisms associated with this situation is related to each individual's ability to set an anti-inflammatory/anti-oxidative response capable of fighting, or not, the tobacco smoke. Another mechanism whose association has been proved is the α 1-AT deficiency, which increases the susceptibility in smokers mainly. The aging of the population, associated with the pulmonary elasticity loss is also a correlated mechanism.

There are many organic, physiological and genetic alterations related to the development of COPD, having as primary mover the tobacco smoke. Therefore, we can

conclude that the most important measure to approach in the prevention or delay of the development of this disease is the encouragement of smoking cessation, having the primary health care the most privileged role to its success.

Keywords: COPD; Smoke; Tobacco; Cigarettes

ÍNDICE

ABREVIATURAS E SIGLAS	06
INTRODUÇÃO.....	07
1. Epidemiologia da DPOC no Mundo e em Portugal.....	07
2. Epidemiologia do Tabaco no Mundo e em Portugal	08
3. Objectivos.....	08
MÉTODOS.....	09
CORPO DE REVISÃO.....	10
1. Tabaco associado a outros factores no desenvolvimento de DPOC.....	10
1.1- Deficiência da α 1-Anti-tripsina (α 1-AT)	11
1.2- Propensão genética e susceptibilidade em fumadores para DPOC ..	12
1.3- Metaloproteinases (MMPs)	14
1.4- Imunidade adquirida	15
1.5- Stress oxidativo	17
1.6- TNF – α	18
1.7- MUC5AC	19
1.8- Envelhecimento pulmonar acelerado	20
1.9- Composição do Tabaco	21
2. Cessação Tabágica	22
CONCLUSÃO	23
AGRADECIMENTOS	26
BIBLIOGRAFIA	27

ABREVIATURAS E SIGLAS:

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

MMPs – Metaloproteínases

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAH – Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos

SNP – Gene de Polimorfismo Nucleotídico Único

α 1-AT – α 1 Anti-tripsina

INTRODUÇÃO

1. Epidemiologia da DPOC no Mundo e em Portugal

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) é um importante problema de saúde condicionando graus de incapacidade e mortalidade elevados.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 210 milhões de pessoas em todo o mundo têm esta doença.

Ela é uma importante causa de morte, sendo que em 2005 foi responsável pela morte de mais de 300 milhões de pessoas, o que a coloca como a 4ª causa de morte, responsável por 5,1% dos óbitos do mundo (1, 2, 3). Apesar deste cenário, a tendência é para que a mortalidade por esta doença aumente em 30 %, facto que fica a dever-se sobretudo a um aumento da exposição ao tabaco e a um maior envelhecimento da população (1,4).

Em Portugal estima-se que a sua prevalência seja de 5,4% e a sua mortalidade (últimos dados disponíveis de 2003) ronde os 2,5 % do total de óbitos em Portugal. Estes dados revelam que Portugal é apesar de tudo um país com baixa mortalidade por esta patologia (2).

A DPOC é uma doença caracterizada por limitação crónica dos débitos respiratórios, não completamente reversível, acompanhada por dificuldade respiratória, tosse e aumento da produção de expectoração. A limitação do débito aéreo é usualmente progressiva e associa-se a uma resposta inflamatória do pulmão a partículas ou gases nocivos (2).

Sabe-se hoje que o principal factor desencadeante da DPOC é o fumo do tabaco. Se é verdade que 80% a 90% dos indivíduos com DPOC são fumadores, não é menos verdade que apenas 10% a 20 % dos fumadores crónicos desenvolvem esta patologia,

sugerindo que os factores genéticos conferem susceptibilidade ao desenvolvimento da mesma (5, 6, 7, 8).

2. Epidemiologia do Tabaco no Mundo e em Portugal

O tabaco é uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou. É também, a principal causa de morte evitável no mundo.

De acordo com a OMS, há mais de um bilhão de fumadores em todo o mundo sendo que o tabaco foi responsável por mais de 100 milhões de mortes no século 20 e se a tendência se mantiver, este número ascenderá a um bilião de mortes no presente século. Sabe-se que 80% dos fumadores vivem em países de baixo e médio rendimento económico (9,10)

Em Portugal, segundo um estudo efectuado pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Nacional de Saúde do Dr. Ricardo Jorge, que data de Abril de 2009, referente a um inquérito realizado durante o ano 2005/2006, existirão cerca de 20,9% de fumadores, dos quais 30,9% são do sexo masculino e 11,8% são do sexo feminino (10).

3. Objectivos

Os objectivos deste trabalho foram efectuar uma revisão bibliográfica sobre o tabaco e a DPOC com o intuito de perceber a razão de grande parte dos doentes com DPOC serem fumadores e apenas uma pequena porção dos fumadores desenvolverem esta patologia. Para além disso, apontar, a partir da informação encontrada, estratégias a aplicar em cuidados de saúde primários que visem prevenir ou atrasar o seu desenvolvimento.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa no motor de busca Pubmed com as palavras-chave COPD (smoking or tabacco or cigarettes) com alguns limites estabelecidos, nomeadamente: língua (inglês, português e espanhol), data (de Janeiro de 2007 a Janeiro de 2010). Foram obtidos um total de 1405 artigos. Destes, após a leitura do título e abstract foram seleccionados 54 artigos sendo os outros excluídos por se encontrarem fora dos objectivos desta revisão.

Após leitura integral destes, foram incluídos nesta revisão 20 artigos, por conterem informação de maior relevo para o assunto tratado. Os restantes foram excluídos por não apresentarem informação relevante para os objectivos propostos nesta revisão.

Adicionalmente a esta pesquisa, foram consultadas a Sociedade internacional *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), algumas publicações referentes a dados epidemiologicos na *World Health Organization* e um artigo presente na página “para que não lhe falte o ar”.

Foi também consultado o portal de saúde com o intuito de encontrar dados relativos ao consumo de tabaco em Portugal.

CORPO DE REVISÃO

1. Tabaco associado a outros factores no desenvolvimento de DPOC:

Tal como acima já descrito, apesar de 80% a 90% dos doentes com DPOC serem fumadores, e apesar da maioria dos fumadores terem alguma evidência de inflamação pulmonar, apenas 10-20% destes desenvolvem DPOC. Assim sendo, parecem existir múltiplos factores, para além do tabaco inerentes ao desenvolvimento desta patologia.

A deficiência da α 1-anti-tripsina (α 1-AT) é uma das mais bem estudadas, contudo, ela parece ser responsável por apenas 1-2% dos doentes com DPOC (11, 12). Esta, conjuntamente com o stress oxidativo, têm sido as teorias de patogenicidade da DPOC mais bem aceites (5).

Existem muitos mais factores de risco associados ao desenvolvimento desta patologia, são eles, poeiras e químicos ocupacionais (vapores, irritantes e fumos), poluição dentro de casa (combustíveis de biomassa utilizados para cozinhar e para aquecimento em habitações mal ventiladas) e a poluição do ar atmosférico (13).

Para além destes factores, é de destacar as alterações nas metaloproteinases (MMPs), nas cininas pro-inflamatórias e pró-fibroticas e em várias enzimas desintoxicantes, bem como, a idade do indivíduo, a altitude a que vive e antecedentes de tuberculose que também parecem ter a sua acção (14, 15, 16).

De entre todos estes factores, surgem alguns que parecem conferir maior susceptibilidade de doença aos fumadores sendo esses destacados abaixo.

1.1- Deficiência da α 1-Anti-tripsina (α 1-AT):

A α 1-AT é um inibidor das proteases de serina, sobretudo da elastase neutrofilica, sendo esta última uma enzima com actividade contra as proteínas da matriz extracelular, sobretudo a elastina, e como tal, uma importante desencadeadora de enfisema (6, 8, 16, 17).

Posto isto, facilmente se percebe que quando a α 1-AT está deficiente, existirá uma predisposição mais precoce e a um aumento do risco de desenvolvimento de DPOC e que a ausência de deficiência desta, conferirá uma maior protecção ao desenvolvimento de doença (6, 8, 11, 12, 16, 17, 18).

Contudo, de todos os indivíduos doentes apenas 1% a 2% têm esta alteração (11, 12, 18).

Para além destes achados, vários estudos têm demonstrado que esta deficiência associada ao fumo do tabaco aumenta ainda mais a predisposição (5, 8, 11, 19, 20, 21).

Um dos estudos chega mesmo a afirmar que além da deficiência desta enzima ser um marcador importante de enfisema, indivíduos homozigóticos para este alelo se fumarem têm um risco elevadíssimo de desenvolver esta patologia (21).

Num outro estudo, esta associação foi estudada em ratos e cobaias com deficiência desta enzima, ficando comprovado que uma exposição ao fumo do tabaco superior a 6 meses produz lesões morfológicas e fisiológicas nestes animais similares ao enfisema centrolobular em humanos, muito embora os animais utilizados não possuíssem bronquíolos respiratórios, que são o local primordial de destruição pulmonar no enfisema em humanos (16).

R.T. Abboud et al., em um dos seus estudos, afirma que o tabaco diminui a actividade funcional da α 1-AT no interstício e no líquido alveolar (17). Mas para além disso, sabe-

se que o tabaco faz aumentar o número de macrófagos e neutrófilos no pulmão e induz a libertação de proteases pelas células inflamatórias sobrecarregando as defesas anti-proteolíticas do tracto respiratório inferior conduzindo, por isso, a destruição da matriz e consequentemente a enfisema. Se cada um dos factores predispõe individualmente á doença, quando associados, predispõem ainda mais (16, 17, 19).

Um estudo realizado por Campos et al., em indivíduos com DPOC e com deficiência da α 1-AT e sujeitos a terapia de reposição desta enzima, mostrou não só que era possível estes doentes terem uma sobrevida longa, como também era possível retardar a progressão da doença em indivíduos mais velhos (> 59 anos) comparativamente a indivíduos mais novos (<50 anos) sendo que ambos os grupos apresentavam quantidades de maços/ano similares. Esta observação permitiu concluir que os indivíduos mais velhos com deficiência desta enzima têm uma resistência ao fumo do tabaco não explicada por padrões de inalação, tipo ou número de cigarros, surgindo assim mais uma associação importante (18).

1.2- Propensão genética e susceptibilidade em fumadores para DPOC:

Tal como acima já referido, a DPOC é uma doença que resulta da interacção entre efeitos ambientais e genéticos (16, 22). Com o objectivo de corroborar esta afirmação, vários estudos foram realizados.

Cavarra et al. expuseram ao fumo do tabaco ratos com diferentes capacidades anti-oxidantes e anti-proteasicas, chegando a conclusão que eles reagiam de formas diferentes ao fumo do cigarro (16).

Guerassimov et al., por sua vez, expuseram ao fumo do cigarro cinco ratos, com diferentes tipos de haplotipo de MHC, com o objectivo de definir susceptibilidades e resistências determinadas geneticamente, chegando a conclusão que era variável consoante o haplotipo do animal (16).

Hoshino e Cosio estudaram a resposta genética ao fumo do tabaco de ratos com linhagens classificadas como resistentes e como susceptível, chegando à conclusão que os resistentes tinham uma maior expressão de genes responsáveis pela inibição da diferenciação e proliferação das células T e B e de genes protectores contra a apoptose e activação das células T. Ao passo que os susceptíveis, apresentavam uma constituição genética pró-inflamatória (16).

Reynolds et al. por sua vez, percebendo a relação entre o gene Erg-1 e o tabaco, investigaram a expressão do gene Erg-1 em ratos expostos ao tabaco e verificaram que este induzia a libertação de IL- β e TNF- α , citocinas responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias. Verificou também que a expressão de Erg-1 foi acentuadamente induzido na linhagem susceptível e apenas ligeiramente induzido na linhagem resistente (16).

Foram também estudados irmãos gémeos e não gémeos comparados com a população em geral, chegando-se á conclusão que existe uma etiologia hereditária genética nesta doença (21).

Assim sendo, é importante termos em conta estes aspectos na medida em que, sendo os achados clínicos para um diagnóstico precoce tão pouco específicos, a associação familiar poderá ser um bom sinal de alerta em cuidados de saúde primários (21).

1.3- Metaloproteinases (MMPs):

As MMPs são compostas por mais de 20 enzimas proteolíticas estruturais e funcionais que desempenham um importante papel na remodelação e reparação tecidual (5). No pulmão pensa-se que estas enzimas serão responsáveis pela degradação da elastina e quando associadas ao tabaco são importantes mediadores do desenvolvimento de enfisema. Esta convicção surge do facto de se ter verificado um aumento das MMPs no lavado broncoalveolar de fumadores com enfisema, quando comparados com não fumadores (16).

Houghton et al. sugeriram que a degradação da matriz no enfisema é impulsionada pela elastase neutrofílica e pelo MMP-12, associada ao tabaco que induz uma migração relativamente grande de monócitos para o pulmão. Para além disso, também referem que o MMP-12 pode funcionar tanto como sinalizador como destruidor directo da matriz pulmonar (16).

Experiências realizadas com ratos expostos ao fumo do tabaco e com depleção de MMP-12, vierem reforçar esta ideia, dado que esses ratos não desenvolveram enfisema. Estes dados permitem-nos concluir que a inibição dos MMPs pode revogar total ou parcialmente o desenvolvimento de enfisema (16).

Existem também estudos que demonstram que o tipo de MMP ausente é importante para inferir do grau de protecção ao desenvolvimento da doença, assim, a ausência do MMP-12 protege em 100% dos casos, ao passo que a do MMP-9 já não. Interessante também é verificar que vários estudos culturais de macrófagos alveolares em humanos têm demonstrado que o MMP-9 é o maior MMP mediador de enfisema em humanos, e o MMP-12 tem um papel mais limitado (16).

Apesar destes dados serem bastante promissores, este mesmo estudo demonstrou que numa exposição aguda ao tabaco, o MMP-12 é necessário para que o tabaco induza neutrofilia e que os neutrófilos são necessários para a degradação da matriz. Mas numa exposição crónica (>6 meses) mesmo em situações onde o MMP-12 está inibido, o lavado bronco-alveolar apresenta neutrófilos similar ao dos animais selvagens, o que sugere que os mecanismos pró-inflamatórios mudem ao longo do tempo (16).

Também há relatos de um aumento da expressão não só do MMP-9, mas também do MMP-1 em fumadores com obstrução da via aérea quando comparados com fumadores sem DPOC e não fumadores (5).

Outra MMP que tem demonstrado alguma associação com a DPOC é a MMP-13. Esta MMP é expressa sobretudo nos macrófagos alveolares e no epitélio brônquico. Sendo os macrófagos alveolares importantes elementos nos processos inflamatórios da DPOC por libertarem mediadores tais como TNF – α , IL- 8 e Leucotrienos B₄, promotores de inflamação neutrofilica, facilmente se percebe que um aumento desta MMP nesta patologia revela um papel importante deste elemento na génese desta doença (23).

1.4- Imunidade:

Os efeitos promovidos pelo fumo do tabaco são dependentes da dose e do tempo de exposição, sendo que uma das primeiras linhas de defesa contra os poluentes são os macrófagos, dada a sua grande capacidade fagocitária (24).

Se é verdade que alterações na resposta inflamatória normal ocorrem em todos os fumadores, não é menos verdade que uma resposta inflamatória anormal é um dado importante no desenvolvimento da DPOC (14, 16).

Existem estudos que consideram que o mecanismo patogénico da resposta inflamatória anormal resulta de desequilíbrios entre as proteases/ anti-proteases e entre os efeitos oxidante/anti-oxidante. Estes conduzem a um influxo de neutrófilos e macrófagos (imunidade inata), que em associação com os linfócitos (imunidade adquirida), com a produção de citocinas pró-inflamatórias apoptóticas e com a falha dos mecanismos de reparação resultam em destruição alveolar e enfisema (14).

Outros estudos têm corroborado esta ideia, ao demonstrarem que os neutrófilos e os macrófagos alveolares, bem como, as células T CD8 e T CD4 estão aumentadas na via aérea e no parênquima pulmonar dos doentes com DPOC, sendo que o número de células T está directamente relacionado com a extensão do enfisema. Este aumento tem-se verificado em fumadores com DPOC, mas não em fumadores sem esta patologia e pensa-se que tal se deve a uma activação da imunidade adaptativa, decorrente de uma resposta sustentada da imunidade inata, caracterizada por aumento do número de neutrófilos e macrófagos (16).

Vários estudos foram efectuados no sentido de perceber as diferentes respostas inflamatórias ao tabaco em ratos com susceptibilidades diferentes ao desenvolvimento de DPOC. Esta análise confirmou que uma resposta inflamatória Th1 secundária à activação das células T, desenvolve-se em ratos com linhagens susceptíveis ao desenvolvimento de DPOC, mas não estão presentes nas linhagens de resistência ou de susceptibilidade moderada. Estes resultados são curiosos uma vez que ao imitarem as respostas inflamatórias que ocorrem em fumadores humanos, demonstram que apenas os fumadores susceptíveis desenvolvem uma reacção imune adaptativa (16).

Uma das principais células que parecem associadas ao desenvolvimento de DPOC em fumadores, sobretudo enfisema, são as células T CD8. Ao que parece, estas células, ao produzirem $\text{INF-}\gamma$, vão induzir a produção de MMP-12 e consequentemente a

degradação de elastina. São então produzidos fragmentos de elastina que funcionarão como atraentes de mais macrófagos que por sua vez adquirem o papel de estimulantes antigénicos mantendo uma resposta imune adaptativa e trazendo mais células T para os pulmões. Este estudo também demonstrou que indivíduos com inibição das células T CD8, não desenvolvem enfisema após exposição ao tabaco. É importante também notar que a literatura nesta área é ainda muito contraditória existindo estudos que mostram um aumento do MMP-12 mesmo em ratos com ausência de células T (16).

Em conclusão, apesar dos vários estudos encontrados acerca desta matéria, permanece pouco claro se existem pequenas diferenças genéticas na mesma linhagem de ratos obtidos de fontes diferentes, ou se são as diferentes condições de exposição ao tabaco que forçam os animais da mesma linhagem teórica para diferentes tipos de resposta pró-inflamatória e imune adaptativa (16).

1.5- Stress oxidativo:

Embora a patogénese da DPOC ainda não tenha sido completamente esclarecida, a importância do stress oxidativo no pulmão está bem estabelecida (16).

As células inflamatórias, tal como macrófagos e neutrófilos, geram uma espécie de oxigénio reactivo (ROS) quando activados. O ROS é abundante no fumo do tabaco, e quando inalado aumenta o peso oxidativo no pulmão (16).

Assim sendo, o stress oxidativo resulta de um desequilíbrio entre os componentes oxidantes do tabaco e o sistema de defesa anti-oxidante do organismo (16, 25).

Vários estudos, tem demonstrado que o stress oxidativo está aumentado em indivíduos fumadores com DPOC quando comparado com fumadores saudáveis e não fumadores (16).

1.6- TNF – α :

Um dos genes de susceptibilidade para o desenvolvimento de DPOC parece ser o do TNF- α , cuja supra-produção em ratos, conduz a enfisema pulmonar e inflamação. Pensa-se que ele conduz a aproximadamente 70% do enfisema e inflamação induzida pelo cigarro (12).

Ele pode exercer a sua acção por aumento da libertação de enzimas, de que são exemplo as MMPs (12),

Vários estudos têm demonstrado que a concentração de TNF- α é elevada nas biopsias brônquicas, na expectoração e no lavado bronco-alveolar de indivíduos com DPOC. Por outro lado, os fumadores saudáveis não têm um incremento do TNF- α e os seus macrófagos alveolares têm uma libertação diminuída do mesmo (12).

Os factores que aumentam o TNF- α em doentes com DPOC ainda são desconhecidos. Uma hipótese é a de que a sua expressão seja regulada por um gene de polimorfismo de nucleotidico único (SNPs) (12).

Os alelos 308 A, 850 T e 1031 C desse gene parecem estar associados a um aumento da actividade transcripcional do TNF- α ; o 863 A a um aumento do TNF- α nas células mononucleares do sangue periférico e o 237 A parece ter uma acção mista, sendo importante na transcrição e na produção do TNF- α . Apesar disto, nem todos os SNP têm sido estudados, e os que têm, oferecem resultados conflituosos (12).

No que concerne ao SNP 308, embora muitos estudos refiram a sua associação com um aumento da transcrição do TNF- α , há pelo menos 13 que a negam, 10 dos quais em populações caucasianas. As contradições encontradas, apesar de tudo, parecem estar relacionada com o facto de as amostras utilizadas nos estudos serem pequenas ou com o facto de a frequência alélica ser baixa, embora pareça existir uma associação apesar da variação inter-populacional (12).

A segunda associação descrita refere-se ao SNP 237 que tal como acima referido, parece associar-se a uma diminuição da actividade transcripcional e da produção do TNF- α nas células mononucleares periféricas. Este alelo é menos encontrado em indivíduos com DPOC e existem vários estudos que negam esta associação. Contudo, um estudo realizado numa população com uma maior frequência alélica vem reforçar de novo esta associação (12).

Outros SNPs foram estudados, como sejam o SNP- 376 e o 857. Mas os resultados obtidos ainda são muito inconclusivos (12).

Assim sendo, estudos acrescidos são necessários para atribuir significância aos resultados encontrados (12).

1.7- MUC5AC:

A expectoração mucosa é uma das características típicas dos doentes com DPOC. A MUC5AC e a MUC5B são mucinas libertadas predominantemente pelas glândulas submucosas das vias aéreas centrais (3).

Gactano Caramori et al., demonstraram que a expressão de MUC5AC está aumentada em fumadores quando comparados com não fumadores, e dentro dos fumadores, está

mais aumentada em doentes com DPOC que em indivíduos com função pulmonar normal. Isto sugere que os mediadores inflamatórios induzidos pelo tabaco aumentem a síntese de MUC5AC pelas células epiteliais das glândulas submucosas brônquicas. Isto porque, o fumo do tabaco parece aumentar a síntese de MUC5AC através da activação do NF-kB (3).

Para além disso, este estudo também mostrou que existe uma relação significativa e directamente proporcional entre o número de maços/ano e a expressão de MUC5AC (3). Existe também uma relação inversa entre o MUC5AC expresso nas células epiteliais da superfície brônquica e o volume expiratório forçado no 1º minuto (3).

Tudo isto faz supor que o MUC5AC desempenhe um papel importante na patogénese da DPOC (3).

1.8- Envelhecimento pulmonar acelerado:

A idade ou senescência é definida como um declínio progressivo na homeostasia que cursa, consequentemente com um aumento do risco de doenças e de morte. Vários estudos sugerem que o avançar da idade possa, só por si, desempenhar um importante papel no desenvolvimento da DPOC (14).

Com o passar dos anos, ocorre perda da elasticidade nos tecidos pulmonares, com um aumento do volume residual e da capacidade residual funcional. Em fumadores estes fenómenos estão acelerados uma vez que nestes indivíduos ocorre elastólise e para além disso, aumenta a inflamação sistémica e stress oxidativo (14).

Muitos dos estudos realizados em modelos animais e em tecidos humanos provam que o tabaco induz senescência celular (14).

Em estudos efectuados em pacientes fumadores com DPOC, foram encontrados marcadores de senescência celular e de envelhecimento acelerado em células do pulmão e de leucócitos circulantes, bem como uma diminuição das moléculas de anti-envelhecimento (14).

Assim sendo, podemos concluir que os mecanismos envolvidos em processos de envelhecimento acelerado, de que é o exemplo o tabaco, estão também envolvidos na patogénese da DPOC (14).

1.9- Composição do Tabaco:

O fumo do tabaco contém cerca de 4000 substâncias conhecidas com efeitos antigénicos, citotóxicos, mutagénicos e carcinogénicos. Estas substâncias encontram-se dispersas sobre a forma gasosa e sobre a forma de partículas. A fase de partículas contém substâncias como o petróleo, a nicotina, os hidrocarbonetos aromáticos, o fenol e o cresol. 10% a 30 % das partículas depositam-se no pulmão (24).

O fumo do tabaco também contém uma elevada concentração de radicais reactivos orgânicos (RORs) e substâncias produtoras de RORs. Os efeitos do fumo do tabaco são sinérgicos a outros poluentes. Por exemplo os asbestos em sinergismo com o fumo do tabaco apresentam alterações nas vias de sinalização celular que induzem alterações fenotípicas e funcionais das células brônquicas (24).

Em alguns estudos, tem-se verificado que os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH), que existem no fumo do cigarro correlacionam-se com o desenvolvimento da DPOC sobretudo em indivíduos com exposição prolongada e em indivíduos com a variante alélica do CYP1A1. Nos primeiros, esta associação explica-se por um maior

dano tecidual e uma maior inflamação pulmonar e consequentemente um declínio rápido da função pulmonar. Nos segundos, um dos estudos realizados previamente demonstrou que indivíduos que transportam a variante alélica do CYP1A1, nomeadamente, a CYP1A1*2A, têm uma maior capacidade de metabolizarem os PAH e um maior risco de desenvolvimento de cancro. Esta associação foi depois encontrada também em doentes com DPOC (5, 8).

2. Cessação Tabágica:

Para além do que acima foi relatado, um dos estudos afirma que existe uma relação entre a quantidade de tabaco inalado e a incidência de DPOC (25).

Assim sendo, a cessação tabágica é sem dúvida uma das medidas mais efectivas, e com menos custos, na redução da DPOC.

Todos os fumadores, em risco de desenvolver doença ou com doença já estabelecida, beneficiam desta medida, até porque, para além de prevenir ou atrasar o desenvolvimento de DPOC, reduz a mortalidade por esta doença (13, 20).

CONCLUSÃO

O tabaco é sem dúvida um dos principais factores de risco para o desenvolvimento da DPOC. Contudo a grande maioria dos indivíduos que fumam são poupados desta patologia pelo que se conclui que o tabaco precisa de se associar a alguma susceptibilidade individual para gerar doença. Assim sendo, perceber esses mecanismos revela-se de fundamental importância no sentido de desenvolver políticas preventivas que visem minorar o impacto desta patologia na população.

Nesta revisão, pode-se verificar que de facto o tabaco é um elemento chave que tira partido de algumas pequenas alterações individuais ou da capacidade de resposta do organismo para desenvolver doença.

Um dos mecanismos que parece estar na base desta situação prende-se com a capacidade de cada indivíduo montar uma resposta anti-inflamatória/anti-oxidante capaz de fazer frente ao fumo do tabaco. Assim sendo, segundo esta teoria, indivíduos predispostos desenvolverão uma resposta imune adaptativa aumentada e mantêm uma resposta inflamatória permanente ao fumo do tabaco, podendo assim desenvolver doença. Havendo ou não predisposição para a inflamação capaz de gerar doença, e na impossibilidade de testar a susceptibilidade inflamatória em todos os indivíduos fumadores, revela-se fundamental, incrementar medidas de cessação tabágica com vista prevenir ou retardar a progressão da doença.

No que concerne à deficiência da $\alpha 1$ -AT, pode-se concluir que, o facto de ela ser responsável por DPOC em 1% a 2% dos doentes, associado ao facto de estar comprovado que as terapias de reposição desta enzima retardam a progressão da doença, revelam que a pesquisa desta deficiência nos doentes pode ser fundamental, por forma a possibilitar a instituição de uma terapêutica capaz de atrasar a progressão.

Para além disso, o facto do fumo do tabaco diminuir a actividade funcional da $\alpha 1$ - AT no interstício e no líquido alveolar, e desta associação aumentar ainda mais a predisposição para a doença, tornam a cessação tabágica, mais uma vez, o melhor método a ser instituído.

Um dos outros elementos associados ao tabaco passa pelo aumento da esperança média de vida, uma vez que com o avançar da idade ocorre uma alteração estrutural do pulmão, com perda de elasticidade pulmonar, associada a um aumento do número de anos de exposição. Também aqui, a cessação tabágica é fundamental uma vez que, se não podemos alterar os mecanismos de envelhecimento, podemos alterar factores de risco que acelerem estes mecanismos.

Mas não só estas, todas as outras alterações acima citadas, induzidas pelo tabaco ou como factores de susceptibilidade deste, beneficiam da implementação de medidas de cessação tabágica.

Em conclusão, com este estudo pode-se perceber que sendo o tabaco um factor de risco importante ao desenvolvimento de DPOC, existem outras alterações que surgem a ele associadas e que podem estar na base da explicação para o facto de alguns indivíduos desenvolverem esta patologia e outros não, mesmo em indivíduos com idades, dose e tempo de exposição similares.

Concluiu-se também que o tempo de exposição e a dose podem gerar doença, sobretudo em indivíduos predispostos.

Sendo impossível pesquisar todas estas alterações de forma individual, revela-se fundamental intervir a nível do factor de risco por excelência desta patologia, implementando medidas de cessação tabágica cada vez mais eficazes, com vista à redução da incidência deste problema de saúde pública. A medicina geral e familiar ocupa um lugar de destaque para a concretização destes objectivos, dada a sua maior

proximidade com a comunidade. De facto, ao ter o privilégio de contactar com um utente, antes de este desenvolver a doença, torna-a uma especialidade impar nas possibilidades que tem para prevenir ou atrasar o aparecimento desta patologia. Assim, é fundamental alertar os utentes das consequências inerentes ao fumo do tabaco, clarificando o porquê de muitos dos fumadores não desenvolverem a doença, mas puder ele ser um alvo importante desta patologia. Para além disso, é importante alertar para outras consequências na saúde inerentes ao tabaco.

É ainda importante, entrevir desde logo junto das escolas, alertando os mais novos de toda a problemática inerente ao fumo do tabaco. E também, investir em outras políticas de cessação tabágica que minorem o consumo e desta forma minorem as consequências a ele inerentes, diminuindo também os custos inerentes aos cuidados de saúde secundários após o desenvolvimento da doença.

AGRADECIMENTOS:

O meu mais profundo agradecimento é dirigido à Dr.^a Maria João Sena Esteves, não só pela orientação desta monografia, mas também pelo entusiasmo, disponibilidade e amizade que sempre me dispensou.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO – World Health Organization. Disponível em URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
2. A. Teles de Araújo. Epidemiologia da DPOC em Portugal e no mundo. Artigo disponível em URL: <http://www.paraquenaolhefalteoar.com/upload/File/Epidemiologia%20da%20DPOC%20em%20Portugal%20e%20no%20mundo.pdf>
3. Caramori G, Casolari P, Di Gregorio C, Saetta M, Baraldo S, Boschetto P et al. MUC5AC expression is increased in bronchial submucosal glands of stable COPD patients. *Histopathology* 2009 Sep;55(3):321-31.
4. Rabe KF, Beghé B, Luppi F, Fabbri LM. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1222-32.
5. Cheng SL, Yu CJ, Yang PC. Genetic polymorphisms of cytochrome p450 and matrix metalloproteinase in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Genet*. 2009 Aug;47(7-8):591-601. Epub 2009 Jun 9.
6. Wanner A. COPD: new lessons from alpha1-antitrypsin deficiency? *Chest*. 2009 May;135(5):1342-4.
7. Zeskind JE, Lenburg ME, Spira A. Translating the COPD transcriptome: insights into pathogenesis and tools for clinical management. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 1;5(8):834-41.
8. Yoshida T, Tudor RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):1047-82

9. WHO – World Health Organization. Disponível em URL: <http://www.who.int/topics/tobacco/facts/en/>
10. Ausenda Machado, Rita Nicolau, Carlos Matias Dias. Consumo de tabaco na população portuguesa retratado pelo Inquérito Nacional de Saúde (2005/2006). Portal de Saúde do Ministério da Saúde Disponível em URL: http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/46DA5FBF-84B2-4442-BC89-A151D4404F75/0/RPP_2009_6_1005_2Pneumologia_156__AO__Consumo_tabaco_pop_port.pdf.
11. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol*. 2009 Oct 15;170 (8):1005-13. Epub 2009 Sep 2.
12. Gingo MR, Silveira LJ, Miller YE, Friedlander AL, Cosgrove GP, Chan ED, et al. Tumour necrosis factor gene polymorphisms are associated with COPD. *Eur Respir J*. 2008 May;31(5):1005-12. Epub 2008 Feb 6.
13. GOLD - The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Disponível em: URL: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2180>
14. MacNee W. Accelerated lung aging: a novel pathogenic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biochem Soc Trans*. 2009 Aug;37 (Pt 4):819-23.
15. Mannino DM. Looking beyond the cigarette in COPD. *Chest*. 2008 Feb; 133(2):333-4.
16. Churg A, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Apr; 294(4):L612-31. Epub 2008 Jan 25.

17. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Apr; 12(4):361-7.
18. Eden E, Turino GM. Alpha1-antitrypsin deficiency: lessons from longevity. *Chest.* 2009 Mar; 135(3):591-2.
19. Svartengren M, Engström G, Anderson M, Hallberg J, Edula G, de Verdier MG. Twins studies as a model for studies on the interaction between smoking and genetic factors in the development of chronic bronchitis. *Biochem Soc Trans.* 2009 Aug; 37 (Pt 4):814-8.
20. Kirkpatrick P, Dransfield MT. Racial and sex differences in chronic obstructive pulmonary disease susceptibility, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2009 Mar; 15(2):100-4.
21. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks for chronic obstructive pulmonary disease among siblings based on hospitalisations in Sweden. *J Epidemiol Community Health.* 2008 May; 62(5):398-401.
22. Molino NA, Coyle AJ. Gene-environment interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(3):491-7.
23. Lee EJ, In KH, Kim JH, Lee SY, Shin C, Shim JJ, et al. Proteomic analysis in lung tissue of smokers and COPD patients. *Chest.* 2009 Feb;135(2):344-52. Epub 2008 Aug 27.
24. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec;59 Suppl 6:19-34.
25. Mak JC. Pathogenesis of COPD. Part II. Oxidative-antioxidative imbalance. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Apr;12(4):368-74.