



## **Etiopatogenia da doença pulmonar obstrutiva crônica**

**10.56238/isevmjv3n3-021**

Recebimento dos originais: 12/05/2024

Aceitação para publicação: 02/06/2024

**Sacha Manoela Oliveira Paiva de Azevedo Queiroz**

Acadêmica de Medicina

FACULDADE METROPOLITANA SÃO CARLOS (FAMESC), Bom Jesus do Itabapoana

E-mail: med.sachaqueiroz@gmail.com

**Érica Vanessa Brum Lobo da Gama**

Acadêmica de Medicina

FACULDADE METROPOLITANA SÃO CARLOS (FAMESC), Bom Jesus do Itabapoana

E-mail: ericagamaodonto@gmail.com

### **RESUMO**

Considerada como um quadro que representa um grande desafio para a saúde global, a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) tem alta incidência e impacta profundamente na qualidade de vida das pessoas e nos sistemas de saúde. Por essa razão, esta revisão sistemática se propõe a explicitar o mecanismo fisiológico normal e, posterior a ele, abordar os aspectos específicos presentes na DPOC em termos de etiopatogenia.

**Palavras-chave:** doença pulmonar obstrutiva crônica, etiopatogenia, fisiologia pulmonar, qualidade de vida.

### **1 INTRODUÇÃO**

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) representa um grande desafio para a saúde global, não apenas devido à sua alta incidência, mas também pelos profundos impactos que tem na qualidade de vida das pessoas e nos sistemas de saúde. Esta condição, que afeta cerca de 10% da população com mais de 40 anos, não só impõe um fardo substancial aos pacientes, mas também gera uma carga econômica significativa para a sociedade. Vale destacar que, em 2019, a DPOC tornou-se a terceira principal causa de morte mundial, totalizando 3,23 milhões de óbitos. O impacto foi especialmente notável entre a população economicamente ativa, ressaltando a necessidade de estratégias eficazes de prevenção e manejo, principalmente em regiões subdesenvolvidas ou em desenvolvimento (PRASHANT JARHYAN et al., 2022). Além disso, a dimensão financeira associada à DPOC é ilustrada pelos 32 bilhões de dólares gastos anualmente nos Estados Unidos com o tratamento e controle da doença, sublinhando a necessidade de estratégias sustentáveis para lidar com essa carga econômica (PRASHANT JARHYAN et al., 2022).



A complexidade da fisiopatologia da DPOC, que envolve componentes de enfisema e bronquite crônica em vários graus, contribui para a variabilidade clínica da doença. Essa apresentação multifacetada exige uma compreensão abrangente e personalizada no diagnóstico e tratamento. O processo fisiopatológico da DPOC começa com a exposição crônica a partículas nocivas, como aquelas presentes no cigarro, na poluição atmosférica e em infecções respiratórias recorrentes durante a infância (SINGH; MATHIOUDAKIS; HIGHAM, 2021). O tabagismo, sendo o principal fator de risco, coexiste com outros elementos, como idade avançada, condição socioeconômica desfavorável, tabagismo passivo, exposição à queima de biomassa, exposição a poeira, histórico de tuberculose e presença de alergias e/ou asma, destacando a necessidade de uma abordagem holística na prevenção e gestão da DPOC (PRASHANT JARHYAN et al., 2022).

Em relação ao quadro clínico, os sintomas característicos, como falta de ar (dispneia), tosse e produção crônica de catarro (escarro), são apenas a ponta do iceberg. A ocorrência de exacerbações da doença, caracterizada por períodos de agravamento dos sintomas, frequentemente desencadeados por infecções respiratórias agudas, adiciona uma camada extra de complexidade à gestão clínica da DPOC. Além disso, a associação da DPOC com comorbidades como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares enfatiza a importância de uma abordagem integrada e interdisciplinar no tratamento desses pacientes. Nesse contexto, é inegável a relevância da DPOC como um tema central no aprendizado médico. A compreensão abrangente de seus aspectos clínicos, fisiopatológicos e socioeconômicos é essencial para formar profissionais de saúde capazes de enfrentar os desafios crescentes associados a essa condição complexa e impactante (SINGH; MATHIOUDAKIS; HIGHAM, 2021, ARANBURU-IMATZ et al., 2022).

## **2 OBJETIVO**

O objetivo deste seminário é fazer uma breve revisão sistemática de materiais já publicados que abordem o mecanismo fisiológico presente na DPOC. Além disso, esse estudo objetiva proporcionar aos alunos do terceiro período de Medicina da Faculdade Metropolitana de São Carlos (FAMESC), da cidade de Bom Jesus do Itabapoana, a compreensão acerca da importância da dimensão deste estudo para a prática clínica médica futura.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

Para compreender o mecanismo fisiológico presente na DPOC, é indispensável o estudo prévio do mecanismo fisiológico pulmonar normal. Desta forma, nosso estudo estará dividido

em dois momentos, cada um deles considerando alguns sub-itens, os quais precisam ser desdobrados para facilitar o entendimento.

### 3.1 MECANISMO FISIOLÓGICO PULMONAR NORMAL

#### 3.1.1 Inspiração

##### a) Contração do diafragma e músculos intercostais externos

Neurônios localizados no centro respiratório, mais precisamente, no bulbo e na ponte do tronco encefálico região enviam impulsos nervosos ao diafragma e aos músculos intercostais externos. O músculo diafragma é inervado pelo nervo frênico e os músculos intercostais são inervados pelos nervos intercostais. (LEVITZKY, M.G, 2013; WEST, J.B. (2012). Os neurônios do grupo respiratório dorsal (DRG) e do grupo respiratório ventral (VRG) são críticos na geração e modulação do ritmo respiratório. (West, J.B, 2012). Esses sinais nervosos promovem a liberação de acetilcolina nas sinapses neuromusculares, desencadeando potenciais de ação nas fibras musculares. (LEVITZKY, M.G, 2013) e, conseqüentemente, liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Isto é, a contração muscular é mediada pela ligação do cálcio à troponina C nas fibras musculares. (SILVERTHORN, D.U, 2018). O cálcio se liga à troponina, deslocando a tropomiosina e permitindo a interação entre actina e miosina, resultando em contração muscular. Essa contração muscular promove o movimento do musculo diafragma para baixo (caudalmente) do músculo diafragma, aumentando o volume vertical da cavidade torácica. (West, J.B, 2012); SILVERTHORN, D.U, 2018). Os músculos intercostais externos se contraem, elevando as costelas e expandindo a cavidade torácica lateralmente (aumentando o diâmetro anteroposterior). (SILVERTHORN, D.U, 2018).

##### b) Aumento do volume torácico

Quando o volume da caixa torácica aumenta, há um fenômeno físico que é uma redução na pressão intrapleural (Pip). A Pip é a pressão dentro da cavidade pleural, o espaço entre as membranas pleurais visceral e parietal. Normalmente, essa pressão é negativa em relação à pressão atmosférica (Patm) e à pressão alveolar (Palv) devido às forças de retração elástica dos pulmões e da parede torácica. (WEST, J.B, 2012).

A pressão atmosférica ao nível do mar é aproximadamente 760 mmHg. Durante a inspiração, a pressão alveolar cai abaixo desse valor. Quando a Palv é menor que a Patm, um gradiente de pressão é criado, onde o ar flui da área de maior pressão (atmosfera) para a área de

menor pressão (alvéolos). (LEVITZKY, M.G., 2013). Isto é, quando a pressão intrapleural torna-se mais negativa (abaixo da pressão atmosférica), entretanto, cria uma força de sucção que ajuda a expandir os pulmões contra a parede torácica. (WEST, J.B, 2012; SILVERTHORN, D.U, 2018). Isso é explicado pela lei de Boyle, que afirma que em temperaturas constantes, a pressão de um gás é inversamente proporcional ao volume do “contêiner”. (LEVITZKY, M.G, 2013)

A pressão transpulmonar que corresponde à diferença entre a pressão alveolar e a pressão intrapleural aumenta, promovendo a expansão dos alvéolos. (WEST, J.B, 2012). À medida que os alvéolos se expandem, o volume alveolar aumenta. O aumento do volume dos alvéolos reduz a pressão dentro deles. Portanto, a pressão alveolar ( $P_{alv}$ ) diminui. (SILVERTHORN, D.U, 2018).

Os pulmões possuem uma tendência natural a retrair-se devido à elasticidade das fibras de colágeno e elastina no tecido pulmonar, enquanto que a parede torácica possui uma tendência natural a expandir-se. Essas duas forças opostas criam uma pressão negativa na cavidade pleural. (WEST, J.B, 2012).

É importante mencionar que a superfície dos alvéolos é revestida por uma camada de líquido que exerce uma tensão superficial, contribuindo para a retração dos pulmões. A presença de surfactante reduz essa tensão, facilitando a expansão dos pulmões. (SILVERTHORN, D.U, 2018). "

À medida que os pulmões se expandem, a pressão alveolar diminui abaixo da pressão atmosférica, criando um gradiente de pressão que faz com que o ar flua para os pulmões. (LEVITZKY, M.G, 2013).

### c) Entrada de ar nos pulmões

O ar inspirado contém oxigênio que se difunde através da membrana alvéolo-capilar para o sangue, enquanto o dióxido de carbono se difunde do sangue para os alvéolos para ser exalado. Isto é, A diferença de pressão entre a pressão alveolar ( $P_{alv}$ ) e a pressão atmosférica ( $P_{atm}$ ), permite a entrada de ar nos pulmões, facilitando a troca gasosa. (Levitzky, M.G, 2013).

O que se pode concluir de tudo o que até aqui foi apontado é que, em se tratando da mecânica ventilatória, durante a inspiração, o aumento do volume da cavidade torácica e a consequente redução da pressão intrapleural são essenciais para a ventilação adequada e a manutenção da oxigenação e eliminação de  $CO_2$ . (WEST, J.B, 2012).

Nos alvéolos, o que acontece em termos de mecanismos bioquímicos, o que acontece é que a barreira alvéolo-capilar permite a difusão de  $O_2$  para o sangue e de  $CO_2$  para os alvéolos.  $O_2$  liga-

se à hemoglobina nos glóbulos vermelhos, enquanto o CO<sub>2</sub> é transportado principalmente como bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) no plasma. (SILVERTHORN, D.U, 2018).

A pressão alveolar continua a cair até que ela se iguale à pressão atmosférica no final da inspiração, momento em que o fluxo de estabiliza, cessa, temporariamente, até a próxima expiração. (LEVITZKY, M.G, 2013).

### 3.1.2 Expiração

#### a) Relaxamento do diafragma e músculos intercostais

A expiração, em condições normais de repouso, é um processo passivo que ocorre principalmente devido ao relaxamento dos músculos respiratórios e ao retorno elástico dos pulmões e da parede torácica. (KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M., SIEGELBAUM, S.A., & HUDSPETH, A.J, 2013)

Importante lembrar que durante a inspiração, os neurônios do grupo respiratório dorsal (DRG) enviam sinais excitadores aos neurônios motores do nervo frênico e dos nervos intercostais. Todavia, no final da inspiração, a atividade dos neurônios do DRG diminui. A diminuição da atividade neural, a exemplo da atividade do nervo frênico, reduz a liberação de neurotransmissores (acetilcolina) nas junções neuromusculares, cessa a contração das fibras musculares (graças à diminuição dos níveis de cálcio intracelular e dissociação da acetilcolina da sinapse neuromuscular, permitindo que a troponina volte a cobrir os sítios de ligação na actina (WEST, J.B, 2012). e termina promovendo esse relaxamento muscular.

( KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M., SIEGELBAUM, S.A., & HUDSPETH, A.J, 2013); LEVITZKY, M.G, 2013).

Neste contexto de expiração, há redução da atividade dos nervos intercostais, o que permite que as costelas desçam passivamente devido à elasticidade da parede torácica. Assim, os músculos intercostais externos relaxam, permitindo que as costelas retornem à posição original, reduzindo o diâmetro anteroposterior e lateral da cavidade torácica. (West, J.B, 2012).

#### b) Redução do volume torácico

O relaxamento dos músculos respiratórios, combinado com as forças elásticas de retração dos pulmões e da parede torácica, reduz o volume da cavidade torácica. À medida que o volume torácico diminui, os pulmões são comprimidos, aumentando a pressão alveolar (Palv) e deixando ela acima da pressão atmosférica. (LEVITZKY, M.G, 2013).

Estando a pressão alveolar acima da pressão atmosférica ( $P_{atm}$ ), cria-se um gradiente de pressão que força o ar a sair dos pulmões (expiração passiva). (WEST, J.B, 2012).

c) Saída de ar dos pulmões

O ar flui dos alvéolos (alta pressão) para a atmosfera (baixa pressão) até que a pressão alveolar se iguale à pressão atmosférica. (WEST, J.B, 2012). Nesta condição, o processo volta a se reiniciar de forma harmônica.

### 3.2 MECANISMO FISIOLÓGICO PULMONAR NA DPOC: O QUE ACONTECE DE DIFERENTE?

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição progressiva caracterizada pela limitação do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, principalmente do fumo de tabaco. Trata-se de um quadro geralmente causado por exposição prolongada a irritantes, como o fumo de tabaco, que provoca inflamação crônica e danos estruturais nos pulmões, levando ao desenvolvimento de enfisema e bronquite crônica (BARNES, 2015).

Com base nisso, texto a seguir tem a pretensão de explorar os processos fisiológicos, bioquímicos e moleculares que ocorrem durante a inspiração e a expiração em pacientes com DPOC, com base em evidências científicas.

#### 3.2.1 Inspiração

Durante a inspiração em indivíduos com DPOC, ocorrem várias alterações, dentre elas, a perda da elasticidade alveolar, a obstrução das vias aéreas (BARNES, 2015).e alterações musculares.

a) Perda de Elasticidade Alveolar

A destruição das fibras elásticas nas paredes alveolares devido ao enfisema, uma das principais condições que compõem a DPOC, junto com a bronquite crônica, reduz a retração elástica, comprometendo a capacidade dos pulmões de se expandirem eficientemente.

Esse processo de destruição das fibras elásticas nas paredes alveolares, pequenas sacolas de ar nos pulmões onde ocorrem as trocas gasosas, envolve vários mecanismos fisiológicos e moleculares, como a inflamação crônica, o desbalanço protease-antiprotease e o estresse oxidativo.

A exposição ao fumo de tabaco e outros irritantes causa uma inflamação persistente (inflamação crônica) nas vias aéreas e no parênquima pulmonar. Células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos, são recrutadas para os pulmões e liberam mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas (BARNES, 2008).

Os neutrófilos e macrófagos ativados liberam enzimas proteolíticas, como a elastase de neutrófilos, que degradam as fibras elásticas na matriz extracelular dos alvéolos. Normalmente, essas proteases são contrabalançadas por antiproteases, como a  $\alpha$ 1-antitripsina. No enfisema, há um desbalanço entre essas enzimas, favorecendo a destruição tecidual (BARNES, 2015).

O tabagismo e a inflamação crônica aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que podem danificar diretamente as fibras elásticas e outras estruturas celulares. O estresse oxidativo também pode inativar antiproteases, como a  $\alpha$ 1-antitripsina, exacerbando a atividade das proteases (RITCHIE, A. I.;RAHMAN, 2005)

Na DPOC, a crônica inflamação e o estresse oxidativo levam à disfunção mitocondrial e ao aumento da apoptose muscular, reduzindo a força de contração. (BARNES, P.J., et al, 2015).

#### b) Obstrução das Vias Aérea

A inflamação crônica e o acúmulo de muco nas vias aéreas (característicos da bronquite crônica) aumentam a resistência ao fluxo de ar. Isso exige um esforço inspiratório maior para vencer essa resistência (BARNES, 2015).

#### c) Alterações Musculares

A cronicidade da DPOC leva a alterações nos músculos respiratórios, como o diafragma, que pode apresentar uma menor eficiência contrátil devido à fadiga muscular e alterações na composição das fibras musculares.

## 4 CONCLUSÃO

Na DPOC, a fisiologia respiratória é profundamente alterada devido à inflamação crônica, destruição alveolar, perda de elasticidade e obstrução das vias aéreas. Estes fatores comprometem tanto a inspiração quanto a expiração, resultando em ventilação inadequada, troca gasosa ineficiente e aumento do trabalho respiratório. As mudanças moleculares e celulares incluem a disfunção mitocondrial, apoptose muscular, degradação de fibras elásticas e aumento da secreção de muco, destacando a complexidade da doença e a necessidade de abordagens terapêuticas multifacetadas.





## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008 Nov;118(11):3546-56. doi: 10.1172/JCI36130. PMID: 18982161; PMCID: PMC2575722.

BARNES, P.J., et al. (2015). "Chronic obstructive pulmonary disease". *Nature Reviews Disease Primers.* Pages 5-6. doi:10.1038/nrdp.2015.74

KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSELL, T.M., SIEGELBAUM, S.A., & HUDSPETH, A.J. (2013). "Principles of Neural Science". 5th Edition. McGraw-Hill Education.

LEVITZKY, M.G. (2013). "Pulmonary Physiology". 8th Edition. McGraw-Hill Education.

PRASHANT JARHYAN et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in eight countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of The World Health Organization*, v. 100, n. 03, p. 216–230, 1 mar. 2022.

RITCHIE, A. I.; Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(1):167-88. doi: 10.1385/CBB:43:1:167. PMID: 16043892.

SILVERTHORN, D.U. (2018). "Human Physiology: An Integrated Approach". 8th Edition. Pearson.

SINGH, D. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, v. 53, n. 5, p. 1900164–1900164, 7 mar. 2019.

TASHKIN, D.P., et al. (2008). "Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management". *The Lancet.* Pages 748-750. doi:10.1016/S0140-6736(08)61399-9

VESTBO, J., et al. (2013). "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* Pages 350-352. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP

WEDZICHA, J. A. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, v. 41, n. 3, p. 421–438, 1 set. 2020.

WEST, J.B. (2012). "Respiratory Physiology: The Essentials". 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins.