

Enfisema pulmonar: aspectos fisiopatológicos e sua associação com o tabagismo

Pulmonary emphysema: physiopathologic aspects and its association with smoking

DOI:10.34119/bjhrv7n1-196

Recebimento dos originais: 08/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

Esther Grzesiuk de Carvalho

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: esthergdecarvalho@gmail.com

Fernanda Rizzieri Yamanaka

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: fernanda.rizzieri@hotmail.com

Fernando Bispo Cavalcante

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: fbispocavalcante@gmail.com

Gabriel Roberto Sodré

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: Gabriel_sodre2@hotmail.com

Ian de Pinho Lemos

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: ianplemos@gmail.com

Keyti Marrony Barbosa de Lara

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: keitymarrony1@gmail.com

Matheus Henrique Barboza de Farias

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: med.matheushenrique@gmail.com

Mayara Caroline Volkmer

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: mayaracaroline.volkmer@gmail.com

Natália Dias Campos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: natalia2001campos@gmail.com

Sofia Adelia Bernardo da Silva Houklef

Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Federal de Mato Grosso e Hospital Universitário Júlio Müller

Instituição: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso (FM - UFMT)

Endereço: Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367, Boa Esperança, Cuiabá – MT,

CEP: 78060-900

E-mail: sofia.bernardo@ebserh.gov.br

RESUMO

O tabagismo é um tema de preocupação global para a saúde, pois a inalação recorrente das substâncias tóxicas liberadas pelo cigarro é uma das principais causas de doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC). Nesse grupo de enfermidades, encontra-se o enfisema, patologia respiratória em que há redução da elasticidade do tecido pulmonar associada a destruição dos alvéolos, resultando em uma gradual perda da capacidade respiratória, sem que haja prognóstico de reversão ou melhora do quadro. Este artigo pretende fornecer uma revisão de literatura sobre a influência das toxinas do tabaco no desenvolvimento do enfisema pulmonar, bem como sua patogênese e epidemiologia. Portanto, foi realizada uma busca por artigos científicos nas bases de dados: US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS).

Palavras-chave: enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, DPOC, tabagismo.

ABSTRACT

Tabagism is a topic of global concern regarding health issues, for the recurrent inhalation of toxic substances released by the cigarette is one of the main causes of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). In this group of illnesses, lies emphysema, a respiratory pathology in which there is a reduction in the elasticity of the pulmonary tissue associated with alveoli destruction, resulting in a progressive loss of breathing capacity, without a prognostic of reversion nor improvement of the case. This article intends to provide a literature review regarding the influence of tobacco toxins in the development of pulmonary emphysema, as well as its pathogenesis and epidemiology. Therefore, there was a search for scientific articles in the databases: US National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS).

Keywords: pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, tobacco use disorder.

1 INTRODUÇÃO

O enfisema pulmonar apresenta-se como uma disfunção respiratória enquadrada no escopo da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sendo caracterizado por alterações morfológicas nas vias aéreas inferiores, principalmente, na porção distal dos bronquíolos terminais, através da destruição das paredes alveolares e dilatação de espaços aéreos funcionais (RABE; WATZ, 2017). Essa condição implica na hiperinsuflação pulmonar e em irregularidades nas propriedades elásticas desse órgão, além de perda da superfície de trocas gasosas (JANSSEN et al., 2019).

Por ser uma doença pulmonar obstrutiva crônica, o enfisema é uma das enfermidades de maior prevalência no mundo, visto que a DPOC está entre as maiores causas de mortalidade global, com 3,23 milhões de mortes registradas no ano de 2019 (WHO, 2021). Os tratamentos atuais buscam apenas o controle da sintomatologia e progressão da doença, sem intervenção médica que a interrompa totalmente. Essa condição é evidenciada, em grande parte, pela dificuldade do indivíduo acometido em realizar atividades físicas, principalmente pela presença de dispneia que, a princípio, é mais notável que outros sintomas (GIETEMA et al., 2013).

Algumas causas genéticas são associadas ao desenvolvimento do enfisema pulmonar, dentre as quais a deficiência da enzima alfa-1 antitripsina (JANSSEN et al., 2019). Entre os diversos mecanismos que se atribuem à fisiopatologia do enfisema, os principais são o estresse oxidativo (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015), desequilíbrio entre proteases e antiproteases (fator intensificado pela resposta inflamatória), morte celular programada e autofagia (VIJ et al., 2016). Esses mecanismos de patogênese do enfisema pulmonar

apresentam o tabagismo como fator de risco mais importante (WHO, 2021). Isso ocorre em razão da inalação de substâncias tóxicas presentes nos derivados do tabaco, o que causa um quadro de inflamação acentuado pelo estresse oxidativo (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

A pirólise do cigarro é responsável pela produção de substâncias voláteis e semivoláteis, além de uma parte condensada que contém inúmeros radicais livres, estimando-se que em uma única baforada o indivíduo inale por volta de 2000 compostos oxidantes. Dessa forma, o tabagismo é responsável pela alteração do equilíbrio oxidantes/antioxidantes que atua na regulação da homeostase sistêmica, já que diminui os níveis de ascorbato e vitamina E, poderosas substâncias antioxidantes. Além disso, a inalação de substâncias tóxicas presentes nos derivados do tabaco é, também, uma fonte de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, ambas com efeitos biológicos. Esses efeitos são descritos como aumento de secreções mucosas e cinética ciliar reduzida (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

Esse desequilíbrio oxidante/antioxidante induz a ativação de células imunes inatas, como os fagócitos (macrófagos e neutrófilos) encontrados em excesso tanto nos pulmões, quanto sistemicamente em fumantes. Essas células, aumentam a liberação de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, assim como espécies reativas de oxigênio (ROS). Essa resposta induzida pelo consumo de cigarros, que culmina com lesão celular e apoptose, é responsável pela resposta inflamatória exacerbada típica do quadro de enfisema pulmonar. (BAGDONAS et al., 2015). Como agravante, o cigarro possui nicotina, uma substância com elevada capacidade de causar dependência em quem a consome, o que acaba por contribuir com a crônificação do hábito de fumar, e é justamente a exposição prolongada às substâncias na fumaça do cigarro (FC) que desencadeia os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da DPOC (FELIPE et al., 2022; HIKICHI et al., 2009).

Diante disso, considerando a prevalência e relevância do tema, esse artigo de revisão tem como objetivos caracterizar a fisiopatologia do enfisema pulmonar e relacionar a influência do tabagismo no desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crônica, com destaque para o enfisema.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma coleta de dados entre os artigos que discorrem sobre enfisema pulmonar e tabagismo. Foram utilizadas as plataformas: US National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Literatura

Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Dessa forma, como critério inicial para essa pesquisa, os subsequentes descritores foram utilizados: enfisema pulmonar, tabagismo, DPOC, estresse oxidativo e seus equivalentes em inglês. Por conseguinte, foram selecionados artigos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicados em um espaço de tempo de 13 anos (2009-2022), a fim de executar um estudo mais atualizado sobre a problemática. Desse modo, coube a cada participante do grupo realizar a leitura das referências instauradas neste projeto, com o objetivo de redigir um artigo científico de revisão literária.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O enfisema pulmonar, patogênese pertencente ao grupo das DPOC's, desenvolve-se através da exposição ambiental, principalmente pelo fator tabagismo (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015). Os quadros sintomáticos de tal enfermidade incluem processos de inflamação, infecção e estresse oxidativo, sobrecarregando as defesas celulares contra radicais livres (RACANELLI; CHOI; CHOI, 2020). Seu mecanismo patológico é marcado pela limitação do fluxo aéreo, por meio de uma ação obstrutora anormal dos pulmões, em resposta da inalação prolongada de partículas nocivas liberadas pela FC, gerando um estresse inflamatório-oxidativo e apoptose que afetam as células epiteliais das vias aéreas, ocasionando alterações no tamanho dos alvéolos e consequente doença pulmonar por uma série de mortes reguladas (HIKICHI et al., 2009).

Sendo um dos principais causadores de morbidade crônica e mortalidade na população nacional e mundial, o enfisema pulmonar está estatisticamente identificado e reconhecido como um entrave alarmante para a Saúde Pública. Essa doença atinge em quase totalidade os indivíduos em fases adulta e idosa. Mundialmente, no ano de 2010, a prevalência de casos dessa doença foi estimada em 11,7% da população acima de 30 anos, sendo associada em 90% dos casos ao tabagismo (TORRES et al., 2018).

No Brasil, as regiões sul e sudeste concentram os maiores números de ocorrência de casos do enfisema pulmonar, além de concentrarem também os maiores índices de mortalidade em razão dessa doença. Isso ocorre em razão da maior prevalência do tabagismo nessas duas regiões em relação às demais regiões do país, haja vista que, embora tenha ocorrido uma redução do consumo de tabaco nesses locais (de 34,3% em 1989 para 14,7% em 2013), o consumo vigente é alarmante para os casos ainda recorrentes de enfisema (TORRES et al., 2018).

O contexto de envelhecimento pulmonar relacionado à exposição acumulada de poluentes, seja pelo tabagismo ou pela poluição em grandes centros, além do desenvolvimento de outras morbidades com o avançar da idade, aumentam significativamente o risco de mortalidade dos indivíduos (TORRES et al., 2018).

Ao se analisar as cidades de Porto Alegre e do Rio de Janeiro em um estudo, evidenciou-se que elas possuem os maiores índices de mortalidade por enfisema pulmonar em suas respectivas macrorregiões. As taxas de mortalidade por essa doença superiores em Porto Alegre estão relacionadas à maior prevalência intensificada do tabagismo em ambos os sexos. No ano de 2004, essa prevalência era de 25,2% em Porto Alegre, enquanto no município do Rio de Janeiro ela era de 17,5% (TORRES et al., 2018).

O estado do Rio Grande do Sul é responsável pela maior produção de tabaco em folha do Brasil, caracterizada pelo plantio em pequenas propriedades agrícolas à volta de indústrias secundárias de transformação, o que influenciou um consumo mais elevado do tabaco por essa população. Associa-se a isso o fato de a mortalidade por enfisema pulmonar no período ser aproximadamente a mesma em ambos os municípios, apesar da população de Porto Alegre apresentar menos de um quarto da população do Rio de Janeiro no ano de 2016 (TORRES et al., 2018).

O hábito de fumar é responsável por mudanças no equilíbrio oxidante e antioxidante em região pulmonar e sistêmica. A combustão do cigarro em uma zona acesa pode chegar a uma temperatura de 900 °C e, ao ser liberada no meio, sofre uma brusca queda para cerca de 300 °C, fazendo com que a sua pirólise seja incompleta. Após isso, um complexo aerossol se forma pela composição da fração particulada do alcatrão suspensa em uma série de substâncias voláteis e gases de combustão, gerando uma quantidade de 10^{17} radicais livres na fase do alcatrão e 10^{15} na fase gasosa, em uma única baforada (FICHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

O tabagismo expressivo atua diretamente no desequilíbrio oxidante/antioxidante, ocasionando danos diretos e indiretos. O principal prejuízo direto refere-se à oxidação lipídica, onde um ácido graxo poli-insaturado acaba incorporando oxigênio molecular em sua estrutura e gerando sua posterior degradação oxidativa em hidroperóxidos, aldeídos e alcanos (CAVALCANTE; BRUIN, 2009).

A membrana celular é composta por fosfolipídios que são sensíveis ao processo de peroxidação e, ao sofrerem alterações oxidativas, tem sua estrutura e permeabilidade afetadas, resultando em perda de troca iônica, liberação do conteúdo de organelas e formação de produtos citotóxicos. Na região sistêmica, os fosfolipídios que são convertidos em ácido

araquidônico podem sofrer peroxidação não-enzimática, por meio de uma série de radicais livres, transformando o ácido em um conteúdo final de isoprostanos, um dos principais marcadores de estresse oxidativo pulmonar e sistêmico (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

Já o dano indireto está relacionado com a desregulação do sistema protease-antiprotease, uma vez que, em estado fisiológico normal, as enzimas proteases atuam catalisando a quebra de ligações proteicas como parte de reparação do tecido, enquanto a antiprotease atua de forma antagonista e protege os pulmões da destruição tecidual mediada pela protease. Existem três classes de proteases com eficiência para degradar diferentes elementos estruturais: as serinas, que degradam colágeno; cisteínas, que degradam componentes da matriz; e as metaloproteínas, que agem sobre colágeno e laminina. Essas classes de proteases possuem inibição por uma ou mais antiproteases, sendo uma das principais a alfa-1 antitripsina. No entanto, quando há um quadro de estresse oxidativo, os radicais oxidantes podem potencializar o efeito de enzimas como a metaloproteinase e, conseqüentemente, degradar sítios ativos da antiprotease alfa-1 antitripsina e reduzir dramaticamente sua capacidade de proteção contra a degradação tecidual, sendo uma das principais vias de deslocamento do equilíbrio em favor das proteases. Como o tecido pulmonar é formado por fibras elásticas, sendo elas responsáveis por dar sustentação às células do epitélio respiratório (pneumócitos) e do endotélio vascular, a quebra de tais estruturas da parede alveolar aumenta a tendência de colapso dessa região, comprometendo assim a fisiologia respiratória (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015; GHARIB; MANICONE; PARKS, 2018).

A autofagia é um processo catabólico responsável por garantir a homeostase celular através da degradação de proteínas, de organoides ou de estruturas celulares defeituosas (TAN; SHEN; WONG, 2019). Durante essa atividade metabólica, vacúolos recém formados, chamados de autofagossomos, encapsulam um substrato a ser degradado, podendo ser um polipeptídeo ou uma organela disfuncional. Depois disso, por meio do transporte através de microtúbulos e da ação do complexo de receptores de fixação NSF solúveis (SNARE), o autofagossomo funde-se a lisossomos (TAN; SHEN; WONG, 2019), permitindo, assim, o contato do substrato “sequestrado” no citosol com os agentes responsáveis pela digestão enzimática (RYTER, 2011).

Em função dos mecanismos que desencadeiam essa atividade de degradação, a autofagia pode ser classificada como seletiva ou como não seletiva. A autofagia seletiva ocorre quando há decomposição de materiais sinalizados por agentes celulares como

danificados. De maneira oposta, a autofagia não seletiva é uma via metabólica de produção energética através do catabolismo de estruturas da própria célula, devido à inanição ou a disfunções nutricionais. Apesar dessa diferença de classificação, ambos os tipos de autofagia têm início com a formação do autofagossomo, mediada pela ação de uma complexa cascata de reações bioquímicas (TAN; SHEN; WONG, 2019).

Nos mamíferos, o complexo de proteínas quinase ULK1 é o principal agente regulatório do início da autofagia e sua presença é essencial para que o autofagossomo seja formado. A ativação dessa quinase é regulada por duas principais rotas de sinalização: a via da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e a via do complexo sensível à rapamicina (mTOR). O mTOR é responsável por adicionar um agrupamento fosfato na serina 757 da ULK1, tornando a citada estrutura inativa e impedindo, assim, a autofagia. Entretanto, em situações de inanição, a via do AMPK é ativada e a sua característica principal é a inibição da via mTOR. Nesses casos, a ativação da via AMPK impede que a via da mTOR iniba a ULK1, desencadeando o processo de digestão autofágica (TAN; SHEN; WONG, 2019).

Isso posto, é válido destacar que o citado processo metabólico é necessário para que seja mantida a homeostase. Todavia, evidências indicam que a autofagia, quando desregulada, pode resultar em uma apoptose excessiva, chamada de “necroptose” (MIZUMURA et al., 2018), o que pode ter relação com o enfisema pulmonar (TAN; SHEN; WONG, 2019). Apesar da existência de diversas teorias, a explicação mais aceita é de que existem sensores de estresse no organismo que respondem aos danos causados pela fumaça do cigarro.

A RTP801 é uma molécula cuja formação é induzida por situações de estresse. Quando presente, esse agente bloqueia a sinalização da via mTOR, o que resulta em apoptose, aumento do estresse oxidativo e inibição do crescimento e proliferação celular. A importância disso é que estudos apontam que a FC é capaz de aumentar a expressão do RTP801 pulmonar, causando a morte de células epiteliais desse órgão (TUDER; PETRACHE, 2012).

Prova da relação entre essa molécula e a DPOC foi obtida através da realização de experimentos com camundongos. Nesses estudos, quando protegidos da RTP801, os roedores não desenvolveram a inflamação pulmonar aguda induzida pela FC e não apresentaram sintomas de enfisema, mesmo depois de expostos aos produtos da queima do tabaco durante seis meses (TUDER; PETRACHE, 2012). Embora não exista um consenso a respeito da fisiopatologia do enfisema, os dados expostos indicam que a proteína RTP801 possui um papel chave sobre as vias de controle da ULK1 e, conseqüentemente, sobre a manifestação da DPOC.

O tabagismo também afeta o sistema imune no que se refere à proteção e à defesa das vias aéreas. Ao passo em que as substâncias liberadas pelo cigarro entram em contato com a mucosa respiratória, o sistema de defesa secreta mediadores inflamatórios responsáveis por sinalizar a necessidade de células imunes no local, desencadeando uma inflamação no tecido (VIJ et al., 2018). Dois dos mecanismos usados por esse sistema são as “tight junctions”, junções de oclusão cuja função é aderir as células do epitélio, formando uma barreira impermeável para evitar a entrada de material estranho no tecido, e um aparelho de depuração mucociliar, responsável por eliminar corpos estranhos do trato respiratório inferior (HOGG; TIMENS, 2009). A FC estimula esse sistema de maneira crônica, culminando em um aumento da produção combinado a uma diminuição da remoção do muco que reveste as vias aéreas, na ruptura das “tight junctions” e na infiltração de células inflamatórias, tais como macrófagos e neutrófilos, e imunológicas, como os linfócitos TCD8+, no tecido danificado (GOMES et al., 2023; HOGG; TIMENS, 2009). Como consequência, devido a liberação de metaloproteinases e de citocinas pró-inflamatórias por essas células, ocorrem alterações nos tecidos do trato respiratório e as vias aéreas são constantemente remodeladas; tais fatores contribuem para perda de elasticidade do tecido pulmonar e para o colapso das pequenas vias aéreas no momento da expiração (GOMES et al., 2023).

A FC é o fator de risco identificável mais comum para o desenvolvimento de DPOC (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015), que é a principal causa de morte provocada pelo cigarro (FELIPE et al., 2022). Os produtos liberados com a queima do cigarro podem alterar os mecanismos da homeostase corporal, desregulando o controle da autofagia (MIZUMURA, 2018). A ativação de ROS e estresse inflamatório-oxidativo resulta em estiramento do tecido alveolar e desenvolvimento de DPOC associada ao enfisema, em consequência da exposição a longo prazo à FC (VIJ et al., 2018).

Dessa forma, sabe-se que a prática do fumo de tabaco causa um desbalanceamento no equilíbrio oxidativo do organismo, provocando estresse, visto que a fumaça do cigarro é fonte de oxidantes - ou ROS -, para os pulmões de indivíduos expostos à FC, além do fato de que o processo inflamatório provocado pelo fumo também libera ROS próprias (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015). Tais substâncias oxidantes inativam mecanismos de defesa, desencadeiam inflamações e lesionam células pulmonares. Com a continuidade desse quadro, juntamente com inflamações frequentes, é desencadeado um estado de extenso dano tecidual combinado a uma predisposição ao agravamento da doença (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

O quadro de DPOC não apresenta prognóstico de reversão e nem de melhora, mesmo após o término dos hábitos tabagistas (HOGG; TIMENS, 2009), pelo contrário, há indícios de que, além dos indivíduos fumantes possuem maior taxa de mortalidade por DPOC do que os não fumantes (MIZUMURA, 2018), a doença tende a se desenvolver naqueles que deixaram de fumar (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015). Os motivos por trás dessa persistência da enfermidade não foram inteiramente elucidados; contudo, como o abandono do cigarro não elimina os danos ocasionados pelos radicais livres no sistema respiratório, propõe-se que uma série de particulados permanecem retidos nos tecidos e podem dar continuidade à produção de oxidantes (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

Além dos impactos no equilíbrio oxidativo, estudos recentes indicam que o cigarro também contribui para o agravamento do quadro de enfisema, ao afetar o controle da autofagia nos tecidos (VIJ et al., 2018). Assim, a FC induz a formação de agregados de proteínas defeituosas, que por sua vez, causam impacto nas respostas imunológicas e, como resultado, desencadeiam um quadro de inflamação crônica, podendo levar ao declínio da função pulmonar em casos severos de DPOC-enfisema (VIJ et al., 2018).

O enfisema pulmonar ainda não apresenta cura, mas existem diferentes métodos para tratamento. O mais conservador tem nos broncodilatadores sua base. Essa classe medicamentosa possui resultados positivos quanto ao tratamento, mas como eles atuam nas vias aéreas, não no parênquima pulmonar – tecido afetado no enfisema pulmonar – outras medidas de tratamento podem ser analisadas (LEE et al., 2016).

O antibiótico azitromicina, mostrou-se eficaz no tratamento da DPOC. Em baixas dosagens, melhora a depuração de macrófagos e bactérias apoptóticas, reduzindo a inflamação do processo enfisemático nas vias aéreas e melhorando a respiração (MACOWAN et al., 2020). O resovín D1, mediador lipídico derivado do ácido docosahexanóico, é outro tratamento alternativo que apresenta grande potencial. Como ele apresenta um possível potencial de regeneração alveolar, atenua a destruição pulmonar induzida pelo tabagismo, reduz a infiltração de células inflamatórias e citocinas, e não desencadeia respostas imunossupressoras (LEE et al., 2016).

Além do uso medicamentoso, algumas técnicas endoscópicas são usadas para reduzir o volume pulmonar afetado pelo enfisema. Na Técnica endoscópica aeriseal® system ocorre a aplicação de espuma e líquido por broncoscópio flexível. Esses produtos causam um processo inflamatório, destruição do epitélio, inflamação dos espaços alveolares, obstrução das vias aéreas, atelectasia absorviva e consequente remodelamento. Após esses processos, ocorre a redução pulmonar em 6 ou 8 semanas. As Válvulas Zephyr®, são um método

reversível que consiste na aplicação de uma válvula com base de nitinol (níquel-titânico) autoexpansivo, que podem ser retiradas mesmo anos após o tratamento. Esse processo garante a redução pulmonar e a unidirecionalidade do fluxo de ar.

Em últimos casos, o transplante pulmonar é uma opção, podendo ser bilateral ou unilateral. Esse método apresenta muitas contraindicações, é indicado, no Brasil, quando o paciente já foi integrado em um tratamento clínico otimizado, não mostrou melhora e inexistem outras opções terapêuticas. Outro aspecto importante a se considerar é que a taxa de sobrevida em pacientes que passaram por transplante pulmonar não é empolgante. Gunes et al., analisaram 165 pacientes com enfisema que realizaram o transplante pulmonar, 66 bilateral e 99 unilateral. A sobrevida em cinco anos dos primeiros foi de 47% e de 81% nos últimos (OLIVEIRA; SILVIA; OLIVEIRA, 2013).

4 CONCLUSÃO

O enfisema pulmonar é amplamente associado ao tabagismo, sendo uma das principais patogêneses da DPOC. Com relação aos fatores ambientais, observou-se que sua manifestação se relaciona com a exposição do indivíduo aos produtos derivados da combustão do cigarro, ocasionando sintomas de inflamação e infecções. Como consequência dessa sintomatologia, ocorre limitação do fluxo aéreo e mudança conformacional das estruturas que compõem os pulmões, resultado de danos causados nas células epiteliais de tais vias. Tal patologia é marcada por uma série de mecanismos fisiopatológicos da degradação estrutural, dando-se ênfase em dois principais processos: o estresse oxidativo, afetando diretamente o sistema protease-antiprotease, e a degradação celular por processo de digestão autofágica. Pode-se compreender que o estresse oxidativo possui grande influência na gênese da DPOC, em especial os casos de enfisema pulmonar, por meio da peroxidação de ácidos graxos e posterior modificação dessas cadeias. No que diz respeito à digestão autofágica, é observado que a FC é capaz de gerar um estresse no organismo, que se manifesta através da formação da proteína RTP801. Uma hipótese relevante é a de que esse polipeptídeo é capaz de interferir nas vias regulatórias da autofagia, sendo essas as vias que envolvem os complexos mTOR e AMPK. Como consequência, a autofagia ocorre de maneira excessiva, gerando a morte de diversas células em conjunto. Por fim, concluiu-se que o enfisema não possui cura, mas apresenta uma série de tratamentos que, apesar de não serem capazes de reverter os danos da patologia, tratam os quadros e trazem mais conforto aos indivíduos com a doença. Em último caso, pacientes são submetidos ao transplante pulmonar, se não evoluem em tratamento clínico.

REFERÊNCIAS

1. BAGDONAS, E.; RAUDONIUTE, J.; BRUZAUSKAITE, I.; et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v.10, n.1, p.995–1013. jun, 2015.
2. CAVALCANTE, A.G.M.; BRUIN, P.F.C. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 12, p.1227-1237. dez, 2009.
3. FELIPE, B.S.; DA FRANCA, M.B.A.; CAVALCANTI, M.M.F.; IDEÃO, N.C.; UCHÔA, P.I.P.; DE SOUSA, D.H.A.V.; DE ARRUDA, I.T.S; SOUZA, A.K.P. Tabagismo e saúde: associações com alterações pulmonares. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5505-5516. mar/apr, 2022.
4. FISCHER, B. M.; VOYNOW, J.A.; GHIO, A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v.10,n.1, p. 261-276, fev, 2015.
5. GHARIB, S. A.; MANICONE, A. M.; PARKS, W. C. Matrix metalloproteinases in emphysema. **Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology**,v.73, n.1, p. 34–51. nov, 2018.
6. GIETEMA, H. A.; EDWARDS, L. D.; COXSON, H. O.; et al. Impact of emphysema and airway wall thickness on quality of life in smoking-related COPD. **Respiratory Medicine**, v.107, n.8, p. 1201–1209. mai. 2013.
7. GOMES, A.V.A.; ZHOURI, M.R.; SILVA, L.S.; THOMAZ, C.M.A.E.; NETO, J.E.J.; VIEIRA, S.F.; FRANCO, R.P.M.; SILVA, M.L.; FARIA, C.S.P.; SANTOS, L.T. Classificação e manejo terapêutico da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n.5, p.20198-20207, sep/oct, 2023.
8. HIKICHI, M. et al. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. **Journal of thoracic disease**, v. 11, n. Suppl 17, p. S2129-S2140. out, 2019.
9. HIRANO, A.C.G.; TARGUETA, E.P.; CAMPOS, F.P.F. et al. Severe pulmonary hypertension due to combined pulmonary fibrosis and emphysema: another cause of death among smokers. **Autopsy & case reports**, v.7, n. 2, p.15-26. jun, 2017.
10. HOGG, J. C.; TIMENS, W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, vol. 4, n.1, p. 435-459. fev. 2009.
11. JANSSEN, R.; PISCAER, I.; FRANSSEN, F.M.E.; et al. Emphysema: looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency. **Expert review of respiratory medicine**, vol.13, n. 4, p.381-397. abr. 2019.
12. LEE, S. W. et al. Resolvin D1 prevents smoking-induced emphysema and promotes lung tissue regeneration. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**,

v.11, n.1, p. 1119-1128. mai, 2016.

13. MACOWAN, M. G. et al. Interventional low-dose azithromycin attenuates cigarette smoke-induced emphysema and lung inflammation in mice. **Physiological reports**, v.8, n. 13. jul, 2020.
14. MIZUMURA, K.; MARUOKA, S.; SHIMIZU, T.; GON, Y. Autophagy, selective autophagy, and necroptosis in COPD. **International journal of COPD**, v. 13, n. 1,p.3165-3168. out. 2018.
15. OLIVEIRA, H. G.; SILVIA, M.; OLIVEIRA, A. V. M. Tratamento Endoscópico do Enfisema: uma Atualização. **Pulmão RJ**, v. 22, n.2, p. 76–82. 2013.
16. RABE, K. F.; WATZ, H. Chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet**, London, vol.389, n. 10082, p.1931-1940. mai. 2017.
17. RACANELLI, A. C.; CHOI, A.; CHOI, M. E. Autophagy in chronic lung disease. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 172, n. 1, p. 135-156.mar.2020.
18. RYTER, S.; et al. Autophagy in pulmonary diseases. **The annual review of physiology**, v.73, n.1, p. 377-387. out. 2011.
19. SILVA, R. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Siglo XXI – Optimismo basado en evidencia. **Revista Médica del Maule**, Chile, vol. 33, n. 2, p. 40-50. set. 2018.
20. TAN, D.; SHEN, H.; WONG, F. Dysregulates autophagy in COPD: A pathogenic process to be deciphered. **Pharmacological research**, v. 144, n. 1, p. 1-3. abr. 2019.
21. TORRES, K.D.P.; CUNHA, G.M.; VALENTE, J.G. Trends in mortality from chronic obstructive pulmonary disease in Rio de Janeiro and Porto Alegre, Brazil, 1980-2014.**Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n.3. set. 2018.
22. TUDER, R.; PETRACHE, I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **The journal of clinical investigation**, v. 122, n. 8, p. 2749-2750. ago. 2012.
23. VIJ, N.; et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 314, n. 1, p. C73-C87. jan. 2018.
24. WHO. **World Health Organization**. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). jun, 2021. Disponível em: <[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))>. Acesso em 13 mai 2022.