REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

procoagulant and antitibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. Thromb Res 1995; 77: 493-504.

35. T NAKAYAMA, S HASHIMOTO, E AMEMIYA et al. Elevation of plasmasoluble tumour necrosis factor recep-
tors (TNF-R) in sarcoidosis. Clin Exp lmmunol 1996; I 04: 318-324.

44. M SOFIA, M MORMILE, S FARAONE et al. Endothelin-1 excretion in urine in active pulmonary sarcoidosis and in
other interstitial lung diseases. Sarcoidosis 1995; 12: 118-
123.

45. GW HUNNINGHAKE, AR KALICA. Approaches to the
treatment of pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care
Med 1995; 151:915-918.
36. L ZHENG, H TESCHLER, JGUZMAN et al. Alveolar 46. FX McCORMAC, TE KING, BL BUCHER et al. Surfac-macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes
in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:
1061-1066.

37. I STRlZ, L ZHENG, YM WANG et al. Soluble CDI4 is
increased in bronchoalveolar lavage of active sarcoidosis
and correlates with alveolar macrophage membrane-bound
CD 14. Am J RespirCritCare Med 1995; 151:544-547.
38. V De ROSE, L TRENTIN, MT CRlVELLARl et al. Release of prostaglandin E2 and leukotriene 84 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. Thorax 1997:
52: 76-83.

39. KC MEYER, RA AREND, MV KALA YOGLU ct al. Tryptophan metabolism in chronic inflammatory lung disease. J Lab Clin Med 1995; 126: 530-540.

40. P SILVEIRA, MC PALMARES, L DELGADO. Lavagem broncoalvcolar: mctodologia e aplica<;ao clinica. Rev Port Pneumol1997; 3: ISS-178.
41. K SUZUKI, N TAMURA, A IWASE ct al. Prognostic value of Ia+ T lymphocytes in bronchoalvcolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Mcd 1996; 154: 707-712.
42. ER LEVIN. Endothelins. N Eng! J Mcd 1995; 333: 356-363.
43. M UGUCCIONI, L PULSATELLI. B GRIGOLO et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Pathol 1995; 48: 330-334.

tant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 751-759.
4 7. Y HONDA, Y KUROKl, E MATSUURA et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1860-1866.
48. Y HONDA. Y KUROKI, N SHUUBO et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical signifi-cance. Respiration 1995; 62: 64-69.
49. 0 LESUR, AM BERNARD, RO BEG LN. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A {SP-A) in asbestos-exposed workers. Chest 1996; 109: 467-474.
SO. A CAPELLI, M LUSUARDI, CG CERUTrl et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. Am J Respir Crit Care Med 1997; l55: 249-253.

51. J KOBAYASHI, S KITAMURA. KL-6: a serum marker tor interstitial pneumonia. Chest 1995; I 08: 311 -31 S.
52. Y INOUE, K NISHIMURA, M SHJODE ct al.
of serum KL-6 levels in patients 'With pulmonary tuberculo-
sis. Tuber Lung Dis 1995; 76: 230-233.
53. J KOBAYASHI, S KITAMURA. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. Chest 1996; I 09: 1276-1282.

Os corticoides nao estao indicados na terapeutica da D.P.O.C. estabilizada

J. MARIANO MACHADO•

Existem diversas doenr;as respirat6rias nas quais sc
verifica existir maior ou menor limitar;ao do -tluxo
aereo associado ou nao a urn pro<:esso inflamat6rio de
intensidade variavel. Sao cxemplos disso a Asma

• Chefe de e Director da Pneumologia
e UCIP do Hospital de Sllo Marcos. Braga

64

Br6nquica (AB) e a Doenr;a Pulmonar Obstrutiva Cr6nica (DPOC).

A reversibilidade daquela limitar;ao por detennina-da obstrur;ao bronquica difusa e maior e mais rapida na AB do que na DPOC face a utilizar;ao de broncodi-latadores.

A presenr;a de uma lirrtitar;ao cr6nica ao fluxo

Janeiro/Fevereiro 1998

aereo que progride inexoravel e lentamente, durante anos, e de modo marcadamente irreversivel constitui, porventura, a principal caraeteristica da DPOC. Numero signifieativo de doentes com DPOC e ou foi fumador de uma determinada carga tabaquica e eonstitui absoluta prioridade, por urn lado, a preven-9iiO pcla reduc;ao da prevalencia do habito de fumar e, por outro, a cessac;ao de fumar uma vez que esta e a (mica medida com verdadeiro impaeto na hist6ria natural da doenc;a.
Apesar de o processo lesional da DPOC ser, quase todo etc. irreversivel na ocasiao da sua apresenta9iio clinica. existem tratamentos capazes de melhorar a qualidade de vida, a sua expectativa e a sua capacidade funcional global.
Do arsenal fam1acoterapeutico actual para a DPOC os corticoidcs orais ou sistcmicos, durante as exacer-bac;oes da doenc;a, estao indicados com beneficia frcquente. Ao contrario, na DPOC estabilizada a sua prescric;ao c, na verdade, controversa. mas pouco ! Com cfcito, testando a sua acc;ao atraves da avaliac;iio da reversibilidadc da limitac;ao do tluxo aereo ap6s broncodilatac;ao maxima, 90% dos doentes em nada beneficia com a sua utilizac;ao, per os, durante duas a quatro scmanas ! Num contexto DPOC e apesar da desprezibilidade de efeitos adversos, a utilizac;ao de corticoides por via inalat6ria nao e minimamente convincentc. As conclusoes de ensaios com tratamen-tos de Iongo eurso recentes nao sao, sequer marginal-mente, animadoras tanto em termos sintomatol6gicos como no que respeita a hiperreactividade bronquica e a fun9ao respirat6ria ! Se, entretanto, for considerada, por pouco que seja em si mesma, a prescri9a0 de conicoides orais para tratamentos de Iongo curso, bastara ponderar a gravidade dos seus efeitos ad versos previsiveis para logo se optar pelo NAO.
Mas, para aJem da sua ineficacia e ineficiencia em termos de reversibilidade funcional, face ao peculiar processo inflamat6rio da DPOC, os corticoides, seja qual for a via terapeutica escolhida, nada tern de realce positivo.
Na verdade, enquanto e notavel a sua acyao em termos de AB, nao fora ser eosinofilico o processo

Janeiro/Fevereiro 1998

XIII CONGRESSO DE PNEUMOLOGIA: TEXTOS

inflamat6rio em causa, no contexto inflamat6rio neutrofilico da DPOC estabilizada, o seu papel e, simplesmente degradante.
Tanto a DPOC como a AB se caracterizarn do ponto de vista morfologico e endosc6pico pelo rubor dos classicos sinais inflamat6rios de Celsus; masse se dcsvcndar o que csta para alem disso. entrando no complexo mundo imunocitoquimico do epitelio rcspirat6rio e da mucosa e submucosa br6nquica veri fica-sc:
Na AB urn clcvado numcro de mast6citos c EO-SJN6FJLOS c a desgranulac;ao dcstas celulas ocorren-do por estimula9ao alcrgcnica envolve tambem uma cxpressao aumentada de citoquinas I lnterleucinas 2,3,4 c factor de col6nias de macr6fagos/granul6citos (GM- CSF) as quais contribucm para o recrutamento e activac;ao de eosin6filos nas vias aereas. Aqui, os corticoidcs poderao actuar de modo a djminuir a expressao citocinica.
Na DPOC, a innamac;:ao de NEUTROFILOS predominante, orquestrada por divcrsos factorcs quimiotaticos (Jntcrlcucina - 8 e, Leucotricno 84), onde se libertarn proteases divcrsas (Mieloperoxidase, lipocalina etc) numa cstrutura com capacidade antipro-teasica reduzida, os corticoides parece nao consegui-rem controlar a situac;ao e, bern pelo contrario, contri-buem para o aumcnlo circulat6rio do numcro de neutr6filos e, in vitro, observa-se reduc;ao da apoptose , neutrofilica, prolongando a sua vida nos tecidos reduzindo a sua clearance pelos macr6fagos.
Na submucosa e no parenquima alveolopuJmonar dos DPOCs tambCm se observa urn infiltrado linfociti-co e tem-se demonstrado a presenc;:a de moleculas de adesao a nivel endotelial e das celuJas basais do epitclio bronquico, tais como. a molecula de adesao intcrcelular- I (1CAM-I) e a selectina E. Neste con-texto e se os corticoides actuassem, nao estariam elevadas as concentrac;:oes sericas destas molecuJas nestes doentes, pois que se o fizessem, actuariam como down-rcguladorcs daquelas citoquinas e mole-culas de adesao, com a consequente reduc;ao na migrac;ao c activac;ao cclular.Tal nao se verifica. Tambem sc conhece a existencia de elevadas

Vol. IV N" I 65

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

concentrar;oes de citoquinas tL 8 e TNF no esputo induzido de doentes com DPOC e admite-se o seu envolvimento no recrutamento de neutr6filos e na das moleculas de adesao no endotelio.
Ainda no esputo induzido dos DPOCs podem observar-se em niveis elevados marcadores de acti-var;ao eosinofilica como a proteina cati6ni.ca dos eosin6filos (ECP) e a eosinofiloperoxidase (EPO) c de activa9ii0 neutrofilica como a mieloperoxidase (MPO) e a lipocalina neutroftlica humana (HNL), sugerindo urn vigoroso processo inf1 amat6rio nas vias aereas destes doentes. 0 numero de eosin6ft-los dos DPOCs, ao contrario da AB, nao diminui sob aer;ao da corticoterapia; acontecendo o mesmo com a ECP e a EPO. Face a utilizar;iio de corticoi-dcs, o TNF permanecc estavel e a IL-8 niio c inibi-da. Desconhece-se a acr;iio potencial dos corticoi-des sobre as metaloproteases, elastase, colagenase c gclatinase 8 I ibertadas pelos macr6fagos c neu-tr6filos cuja interacr;ao dcscncadcia a digestao de todos os constituintes da matrix cxtraee lul ar pul-
monar.

Em suma, os corticoidcs nada lazem para controlar a intlamar;ao ncutrofilica prcdominantc da DPOC cstabilizada.

E. assim, impcrativo a procura de altemativas tcrapeuticas no sentido da melhoria do controlo da inflamar;ao da DPOC c da limjta9ao do fluxo acrco. Os inibidores da IL-8, os inibidores do L TB4 serao exemplos de novos anti-inflamat6rios; os inibidores de enzimas como a elastase do neutr6filo, metaloprotea-ses diversas constituirno uma esperanr;a como alias se preve para outras areas, nomeadamente, a da mucore-gular;ao atraves da utilizar;ao de permeabilizadores dos canais de K, cromakalina, etc c a da anti-oxidar;ao com nitronas.
Dcntro da problematica da classificar;ao das docnr;as limitantcs do fluxo aerco merccc aqui uma rctlexao sobre o potencial interesse do 6xido nitrico (NO) como marcador nosol6gico c indicador de eficacia terapeutica. Sabe-se que o NO e fisiologicamente produzido no sistema respirat6rio por di versas celulas nomeadamcn-te eosin6filos, macr6fagos e linf6citos, exercendo uma

66

_ funviio biol6gica diversificada, contibuindo para a modulayiio do tonus broncomotor e dos efeitos bacteriostaticos da funyao ciliar e, uma vez auto-inalado, participando na adequac;:ao da ventilac;:ao perfusao. Ora, e possivel medir o NO broncoalveolar, subtraindo por oclusiio as vias nasais seios paranasais onde a sua concentrayao e fisiologicamente maior, utilizando anaJizadores de quimoluminescencia, atraves do simples ar expirado. Num individuo saudavel a sua concentrayiio maxima ronda as 50 ppb, enquanto num asmatico niio tratado podera ati ngir valores na ordem das 400 ppb. Estes valores descem em meia duzia de dias para a normalidade sob corti-coterapia simplesmente inalada, voltando a subir se a dose medicamentosa for insuficiente ou tiver sido suspensa.

Apesar de valores elevados de NO poderem scr obscrvados noutras doenr;as tais como bronquicctasias c infccvoes virusais, a circunstancia de se encontrarcm concentrac;:oes normais ou mesmo subnormais na DPOC c fibrose quistica tem, na verdade, interesse acrcscido no contcxto desta materia.

E 6bvio devermos procurar diagnosticar as
atravcs de meios nao invasivos sabendo que eles retlcctem o que sc passa no intirno dos processos m6rbidos. Assim, e de prevcr o cnorme interesse c possibilidade de estudo do esputo induzido, transferin-do para a pratica cHruca quotidiana a contagem celular (eosin6tllos, neutr6fiJos, etc),o doseamento do factor de necrose tumoral alta, de IL-8, de glutatiao, da ECP e EPO, da MPO e HNL, esta com valor acrescido na marcar;ao da DPOC.
Concluindo, poder-sc-a atirmar que, com a pnitica actual, 90% dos doentes com DPOC cstabilizada nao bcneficiam com a utilizac;:ao dos corticoides sistemicos ou/e inalados, que o eventual beneficio deve ser baseado em criterios objectivos como o de Carmichael (A TS) Resistencia ao corticoide = Falencia na melho-ria do FEY I ate 15% ou do criterio do Consensus Europeu - I 0% do te6rico ou/e > 200 ml ap6s bronco-dilatar;ao maxima previa a prednjsolona durante 15 dias, na dose de 1,5 mg/kg.
0 desenvolvimento de metodos nao invasivos

Janeirolfevereiro 1998

(Esputo induzido, Concentra9ao de gases expirados) podera, no futuro, pemtitir a selecyao de pacientes respondedor.es a corticoterapia.

XW CONGRESSO DE PNEUMOLOGLA: TEXTOS

Aguardam-se resultados de estudos para avalia9ao da corticoterapia inalada de Iongo curso na DPOC estabilizada (EUROSCOPE).

nao-invasiva na· DPOC estavel-Quando?

JC WINCK

Servi9o de Pneumologia, Hospital de S. Joao

Alguns anos ap6s se ter estabelecido o papel da Oxigenoterapia de Iongo termo em doentes com DPOC c lnsuticit!ncia respiratoria cr6nica, em 1984 Braun e Marino (1), comprovaram a eficacia da Ventila9ao por Pressao Negativa (VPN) em doentes cstaveis com DPOC e hipercapnia. De facto,cstes autorcs, demonstraram melhoria clinica e funcional apos 2 anos de VPN, associada a redu9ao dos dias de intemamento dos doentes.
Desde entao, varios cstudos (2.3), em popula((oes semelhantes [DPOC hipercapnicos) revclaram eficacia clfnica c funcional da VPN a cwto prazo. Contudo, os trabalhos controlados que se seguiram (4-6), embora em docntcs com mcnores nivcis de PaC02> nao confir-rnaram aqueles resultados positivos. Por outro lado, os cfcitos secundarios, associados a perda de independen-cia, nao pcrmitiram o uso de VPN dura'nte tempo considerado necessaria para repouso dos musculos respiratorios e correc((ao da nocturna. Mais recentemente (7), num estudo randomizado em regime de intemamento, que incluiu doentes com hipercapnia signiticativa, Gigliotti demonstrou melho-ria significativa da for9a dos musculos respirat6rios e dos gases do sangue ap6s 4 semanas de tratamento. Com a introdu9ao da Yentilar;ao por pressao positiva via nasal (N-IPPY) em fins dos anos 80. a constatar;ao das suas vantagens (conforto, ponatibili-dade, preyo), levou a uso com exito em doentes com lnsuticiencia respiratoria cronica (IRC) e doen((as restririvas. Este sucesso, estimulou a sua aplica9ao no grupo mais amplo de doentes com DPOC (8- 10).

Janeiro/Fevereiro 1998

Apesar dos estudos iniciais com ventiladores volume-tricos evidenciarem melhoria gasimetrica e da toleran-cia ao exercicio nestes doentes (8-10), os recentcs trabalhos randomizados utilizando o BiPAP nao tern sido unanimes nos seus resultados (11 -13) . .Enquanto Strumpf (11) em doentes com hipercapnia ligeira e scm altcra<yoes signiticativas da saturas;ao nocturna, nao cncontrou melhoria significati va dos sintomas ou dos gases do sangue diumos, Meecham-Jones (12) demonstrou num grupo de doentes mais hipercapni-cos, melhoria significativa da gasimetria, da hipoventi-la<;ao noctuma e da qualidadc de vida, com BiPAP associado a Oxigenio. Estes dados, nao foram porem confirmados num outro estudo semelhante (embora de menor em doentes menos graves, e em que se usaram nlveis mais baixos de !PAP (13). Apesar das diferen<yas entre estes estudos, seguramente devidos a varia9ao da gravidadc dos doentes e nivcis de suporte ventilat6rio, os recentes trabalhos retrospectivos de Leger (14) e Simonds (15), incluindo urn numero significative de doentes, dernonstram a tolerancia c efi cacia da N-TPPV a prazo. Assim, nestes trabalhos, os <\Utores relatam uma sobrevida aos 5 anos entre 40-50%, em tudo semelhante aos estudos contro-l ados da Oxigenoterapia de Iongo tenno (16,17). Apesar de nao ser possivel estabelecer compara<yoes correctas entre estes estudos (pois nao se sabe se os tratamentos foram instituidos na mesma fase da hist6ria natural da doen9a, e nao se entrou em linha de conta com o tabaco), o grau de obstru9ao parece ser maior nos estudos com N-IPPY o mesmo acontecendo

Vol. IV N" I 67