

8. Quanto à incidência de modalidade/grupo etário, observamos que o grupo de 26/30 anos apresentou 191 casos de esterilidade primária e 87 casos de esterilidade secundária, seguindo-se do grupo 21/25 anos com 182 casos de esterilidade primária e 40 casos de esterilidade secundária; já o grupo de 31/35 anos teve uma incidência de 56 casos de esterilidade primária e 52 casos de esterilidade secundária;

9. Fazendo o relacionamento grupo etário-fatores esterilidade/resultados, verificamos o seguinte: obtivemos no grupo etário de 26/30 anos o maior número de gravidez, 60 casos, seguindo-se do grupo de 21/25

anos com 57 casos, do grupo de 31/35 anos com 18 casos, do grupo 15/20 anos com 9 casos, o grupo de 36/40 anos com 5 casos;

10. Quanto à participação conjugal na esterilidade, as causas femininas alcançaram (71,80%), as masculinas (15,40%), ambas as causas (10,0%) e nenhuma causa (2,80%);

11. Analisando os casos de esterilidade sem causa aparente — Esca —, tivemos 7 casos de gravidez após a biópsia de endométrio, mostrando que ela, além de ajudar no diagnóstico, é um fator terapêutico.

TANESI, F.R. & SOARES, G.C.T. Etiology of sterility and infertility (a survey of 1.000 cases). *Arq. med. ABC*, 4(1): , 1981.

**SUMMARY:** The Authors perform a survey of 1.000 (one thousand) sterile couples, in Serviço de Reprodução Humana da Associação Maternidade São Paulo, and study the aetiologic factor involved according to a scheme previously standardized.

**KEY WORDS:** Sterility; Infertility; Human Reproduction.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOTELLA-LLUSIA, J. *Esterilidad humanas*. 2 ed. Madrid, Sahat, 1971.
2. JOHNSON, W.O. & MARSHALL, J.B. Pregnancy following sterility. *South. Med. J.* 43: 531-6, 1950.
3. KING, E.L. & HERRING, J.S. Sterility studies in a private practice. 58: 258-66, 1949.
4. MULLER, F. & NAKAMURA, M.S. Etiologia da esterilidade conjugal; análise de 1.000 casos. *Rev. Gin. Obst.* 129: 151-6, 1975.
5. MULLER, F. & SERRA, C.F. Etiologia da esterilidade; análise de 300 casos. *Rev. Gin. Obst.* 122: 103-13, 1968.
6. PALMER, R. & PALMER, E. *La sterilité involontaire*. 1 ed. Paris, Manon, 1950.
7. TANESI, F.R. et al. Análise de 308 casos de esterilidade conjugal. *Rev. Gin. Obst.* 133: 297-304, 1976.
8. TURNER, V.H. et al. Analysis of clinical. Data on childless couples: Fertility. *South. Med. J.*, 44: 628-38, 1951.

## ETIOPATOGENIA DO ENFISEMA PULMONAR

Francisco S. VARGAS\*  
Mateus M. ROMEIRO NETO\*\*

VARGAS, F.S. & ROMEIRO NETO, M.M. Etiopatogenia do enfisema pulmonar. *Arq. med. ABC*, 4(1): , 1981.

**RESUMO:** Os Autores estudaram a etiopatogenia do enfisema pulmonar relacionando os vários fatores envolvidos. Assim, analisou-se as principais etiologias, como a importância das infecções brônquicas por *Haemophilus influenzae*; a ação do cádmio e de enzimas proteolíticas, dentre as quais a alfa-1-antitripsina; a influência de fatores congênitos; e, a influência do próprio interstício pulmonar. Estes mecanismos

**UNITERMOS:** Enfisema; Bronquite; Fumo; Alfa-1-Antitripsina; Câ patologias observadas. mos etiopatogênicos são relacionados às alterações fisio e anátomo —dmio.

Em 1698 Sir John Floyer<sup>(10)</sup> descreveu, em um cavalo, alterações anátomo-patológicas caracterizadas como enfisema pulmonar. Desde esta primeira referência os conhecimentos se avolumaram, permanecendo, porém, praticamente desconhecida a real gênese desta entidade.

Uma vez que a doença apresenta várias formas anátomo-patológicas e clínicas, deve-se pensar em fatores etiológicos, com diversos mecanismos etiopatogênicos envolvidos e, não tentar reconhecer apenas uma única causa.

\* Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da FUABC.

O real conhecimento do enfisema pulmonar deve basear-se em dados já bem estabelecidos. Eles são:

1) embora diferentes fatores etiológicos e etiopatogênicos possam estar envolvidos nos vários tipos de moléstia, há uma via final comum representada pela destruição do parênquima pulmonar e que pode ser idêntica em todos eles;

2) a importância do cigarro na etiopatogenia do enfisema é inegável, uma vez que ele não é apenas a causa mais comum, como também, é o maior responsável pelo aparecimento da sintomatologia;

\*\* Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da USP.

3) há uma inter-relação bronquite e enfisema, sendo que geralmente a bronquite precede o enfisema pulmonar. Pode-se, assim, cogitar que o fator etiopatogênico mais importante seja a bronquite ou alguma complicação advinda desta, sendo a mais evidente a inflamação bronquiolar.

A observação clínica mostra, entretanto, que o enfisema e a bronquite crônica estão freqüentemente associados e apresentam o mesmo denominador comum; isto é, o cigarro. Por sua vez, este mesmo hábito de fumar propiciaria infecções repetitivas da árvore brônquica desencadeando, também, alterações importantes no parênquima pulmonar, cuja resultante final seria o enfisema.

Os fatores etiológicos, assim como os diversos mecanismos etiopatogênicos, podem ser analisados da seguinte forma:

1. Infecções brônquicas por *Haemophilus influenzae*;
2. Ação de enzimas;
3. Ação do cádmio;
4. Fatores congênitos;
5. Influência do interstício.

## 1. INFECÇÕES BRÔNQUICAS POR *Haemophilus influenzae*

Gregg<sup>(12)</sup> observou que anticorpos H<sub>1</sub> contra *Haemophilus influenzae* estão presentes, mais freqüentemente, em bronquíticos com obstrução das vias aéreas do que em bronquíticos sem componente obstrutivo. Poder-se-ia sugerir, então, que as lesões inflamatórias associadas com *H. influenzae* pudessem desencadear obstrução mais severa ou mesmo enfisema.

Entretanto, melhor análise feita por May<sup>(37)</sup> mostrou que a associação de anticorpos H<sub>1</sub> e obstrução crônica das vias aéreas é, primariamente, devida ao fumo, ou seja, o hábito de fumar é associado com anticorpos H<sub>1</sub> e com a obstrução crônica e severa da bronquite. Posteriormente, se observou que o antígeno H<sub>1</sub> não se associa com a severidade da obstrução ao fluxo aéreo, ou mesmo, com evidências radiológicas de enfisema, mas sim, apenas com a existência de expectoração purulenta ou com a intensidade do quadro infeccioso brônquico. Parece, portanto, ser pouco provável que a inflamação e a obstrução bronquiolar, associadas com bronquite crônica e infecção por *H. influenzae*, sejam fatores específicos na gênese do enfisema pulmonar.

## 2. AÇÃO DE ENZIMAS

Grandes perspectivas foram vislumbradas decorrentes das pesquisas de Laurell e Eriksson em 1963<sup>(29)</sup>. Estes autores relacionaram deficiência de uma enzima do soro, a alfa-1-antitripsina, com portadores de enfisema pulmonar. Evidentemente, nem todos os tipos de enfisema estão na dependência da deficiência desta enzima. Entretanto, o grande mérito,

que cabe a estes pesquisadores se baseia em que, além de tentar explicar alguns tipos particulares, como seja, o enfisema panacinar, abriram campo às pesquisas que procuram relacionar determinados tipos patológicos com um desequilíbrio enzimático.

Eriksson<sup>(9)</sup> estudando os pacientes e seus familiares, concluiu que a ausência de alfa-1-antitripsina era geneticamente controlada e predispunha ao desenvolvimento do enfisema.

Alfa-1-antitripsina no sangue humano é um inibidor de enzimas proteolíticas como tripsina, quimotripsina, elastase, plasmina, trombina, várias proteases bacterianas, calicreína e proteases leucocitárias<sup>(21)</sup>.

A ação inibitória contra as proteases leucocitárias, parece ser a primeira função de alfa-1-antitripsina para proteger o tecido pulmonar dos danos durante os processos inflamatórios e infecciosos. Esta teoria foi concebida por Hermann e Miescher<sup>(16)</sup>, os quais observaram que a alfa-1-antitripsina inibe a atividade fibrinolítica dos leucócitos. Acredita-se, que as proteases leucocitárias extraídas da expectoração purulenta sejam capazes de digerir o pulmão humano e que o soro inibe fortemente esta ação digestiva. Curiosamente, a alfa-1-antitripsina revela-se ineficaz para bloquear as enzimas proteolíticas do exsudato inflamatório determinado pelo *Staphylococcus aureus* e *Proteus vulgaris*<sup>(26)</sup>.

Aceita-se, portanto, que o enfisema se inicie com liberação de endoproteases do exsudato inflamatório, que contém leucócitos e macrófagos. Dentre estas endoproteases, uma das principais é uma potente enzima elastolítica, que junto com as outras tende a digerir o processo inflamatório, mas que não ataca o tecido normal pela presença de alfa-1-antitripsina.

Havendo, porém, deficiência de alfa-1-antitripsina, as proteases atacam e destroem as membranas alveolares e produzem quadro anátomo-patológico de enfisema.

Pode-se dentro deste raciocínio, cogitar de que níveis normais ou intermediários de alfa-1-antitripsina sejam superados em severas infecções crônicas, resultando dano no tecido pulmonar e, desta forma, pacientes com níveis normais poderiam apresentar enfisema.

Situa-se aqui o aspecto mais controvertido desta teoria. Enquanto alguns autores aceitam a maior incidência de enfisema em heterozigotos<sup>(27, 50)</sup> e, portanto, portadores de níveis intermediários de alfa-1-antitripsina (20 a 60% do normal), outros acreditam não haver predominância da moléstia neste grupo de pacientes<sup>(39, 54, 56)</sup>. Finalmente, parece que a maior incidência denter os portadores de níveis intermediários se relaciona com o fenotipo MZ e não com os outros fenotipos do sistema PI (protease inhibitor)<sup>(8)</sup>.

Desta forma, a associação entre enfisema pulmonar e deficiência de alfa-1-antitripsina salienta a importância da proteólise no enfisema humano. Gross<sup>(13)</sup> observou que papaína, uma enzima proteolítica, produz enfisema em animais de experimentação. É bem conhecido o fato de que a papaína<sup>(13, 22, 55)</sup> e elasta-

se<sup>(22, 55)</sup> quando administradas por via brônquica agem destruindo o tecido elástico. A colagenase e a tripsina, porém, não determinam o aparecimento de enfisema<sup>(22, 55)</sup>.

O enfisema induzido por elastase pode ser prevenido pela administração de soro normal, mas não por aquele com deficiência de alfa-1-antitripsina<sup>(6)</sup>.

Outra observação de interesse, foi a indução experimental de enfisema em cães, por administração de homogenizado de leucócitos. Esta capacidade do homogenizado produzir enfisema, correlaciona-se com a atividade "in vitro" das proteases. Quando a atividade das proteases foi bloqueada, o homogenizado foi inativo<sup>(35, 36)</sup>.

A importância destes estudos quando relacionados ao hábito de fumar torna-se clara, ao observar o grande número de macrófagos que podem ser obtidos dos pulmões de fumantes<sup>(14)</sup>, sendo que a média vida deles é reduzida<sup>(19)</sup>. Deve-se, também, lembrar que os fumantes têm contagem de glóbulos brancos mais elevada que os não fumantes<sup>(7)</sup>.

Estas observações permitem supor que alfa-1-antitripsina é uma potente enzima anti-proteolítica, cuja atividade antielastase tem particular importância no pulmão. Em indivíduos não fumantes, o efeito elastolítico do macerado de leucócitos é neutralizado pela alfa-1-antitripsina. Entretanto, em fumantes haveria maior recrutamento de macrófagos do interstício e das paredes das vias aéreas. Assim, quantidades normais de alfa-1-antitripsina não poderiam proteger o pulmão adequadamente contra a conseqüente elastólise. Pacientes com deficiência de alfa-1-antitripsina podem ser mais suscetíveis a esta forma de dano.

Estudos por nós realizados<sup>(33, 45)</sup> evidenciaram comportamento interessante com relação à alfa-1-antitripsina, ao analisarmos a capacidade antiproteolítica do soro através da sua capacidade de inibir tripsina (CIT).

Indivíduos normais apresentam níveis diferentes na dependência do sexo e do hábito de fumar. O sexo feminino exhibe níveis superiores ao masculino e os fumantes apresentam também taxas mais elevadas que os não fumantes.

Estes fatos sugerem<sup>(33, 45)</sup> que o fumante, submetido cronicamente à agressão das enzimas proteolíticas, eleva sua alfa-1-antitripsina como tentativa de impedir o aparecimento, ou mesmo, a progressão da lesão. Por sua vez, a perpetuação dos mecanismos agressores produziria, por incapacidade de um bloqueio perfeito da alfa-1-antitripsina, o aparecimento do enfisema pulmonar.

Observamos<sup>(44)</sup> na indução do enfisema experimental em cães, através da administração endobrônquica de papaína um aumento de alfa-1-antitripsina no soro. Isto sugere que fermentos proteolíticos quando presentes na mucosa brônquica e ou nos alvéolos, desencadeiam uma elevação de alfa-1-antitripsina no soro. Esta resposta agiria procurando defender o parênquima pulmonar dos efeitos deletérios das enzimas proteolíticas. Entretanto, ela nem sempre é suficiente para

impedir a destruição de paredes alveolares que caracteriza o enfisema.

Conhece-se, também, a existência de um inibidor de elastase o qual aumenta durante a gravidez<sup>(46)</sup> e cujos níveis se reduzem progressivamente, após o parto. Em nossos estudos sobre alfa-1-antitripsina<sup>(45)</sup> encontramos níveis significativamente superiores no sexo feminino traduzindo, talvez, uma melhor defesa contra a ação da proteólise, o que poderia explicar a menor incidência de enfisema pulmonar nesse grupo.

Finalmente, sabe-se que os estrógenos estabilizam a membrana dos lisossomos<sup>(32)</sup> e, conseqüentemente, previnem a liberação de proteases impedindo ou dificultando o desenvolvimento do enfisema pulmonar no sexo feminino.

### 3. AÇÃO DO CÁDMIO

Em 1951, Baader<sup>(2)</sup> levantou a suspeita de que a inalação de cádmio fosse fator predisponente de enfisema pulmonar.

Sabe-se que o cádmio é mais facilmente absorvido por inalação do que por ingestão e que, após passar à circulação, vai acumular-se no fígado, córtex renal e no parênquima pulmonar, devido ao ineficiente poder de excreção urinária<sup>(24)</sup>. Assim, temos em duas oportunidades a ação deletéria do cádmio sobre o pulmão: inicialmente, durante a sua passagem através dos espaços aéreos ao capilar pulmonar e, posteriormente, devido a seu acúmulo no próprio parênquima. Há evidências que sugerem ser o cádmio um fator importante na produção de enfisema no fumante<sup>(31)</sup>. Tem-se comprovado que a inalação de vapores de cádmio é responsável pelo enfisema em trabalhadores expostos continuamente a esses vapores<sup>(3, 24)</sup>. Experimentalmente, também, a inalação de cádmio tem produzido enfisema em animais de laboratório<sup>(11, 53)</sup>.

A ação do cádmio tem íntima relação com a do tabaco. Realmente, um cigarro contém 1 micrograma de cádmio. Deste, durante a combustão, 2/3 participam da fumaça, da qual cerca de 15% podem ser absorvidos<sup>(40)</sup>. Desta forma, cerca de 2 microgramas de cádmio podem ser absorvidos em cada maço de cigarros fumado.

Os fumantes exibem maior quantidade de cádmio em seus tecidos do que os não fumantes<sup>(30)</sup> e o cádmio é encontrado não apenas nos pulmões, mas também no fígado e rins.

Em 1973 Hirst<sup>(17)</sup> comparou a concentração de cádmio no pulmão de 12 pacientes falecidos de severo enfisema com 12 cadáveres que não apresentavam esta doença.

A conclusão foi que o conteúdo de cádmio no grupo enfisematoso era muito superior em relação ao grupo controle. Deve-se lembrar que os pacientes enfisematosos eram fumantes crônicos, o que não ocorria no grupo controle.

Esta evidência é, porém, circunstancial, pois pode refletir apenas o hábito de fumar. Também, altas

concentrações de cádmio têm sido encontradas em portadores de câncer de pulmão com enfisema pulmonar discreto, ou mesmo, sem evidência desta afecção <sup>(38)</sup>.

#### 4. FATORES CONGÊNITOS

A hipótese de ser o enfisema um defeito no desenvolvimento ou então uma anormalidade na subdivisão dos brônquios, é uma eventualidade interessante para ser discutida, fazendo-se correlações com entidades sabidamente congênicas, como é o enfisema lobar congênito. Reid <sup>(5, 15, 16)</sup> através de métodos quantitativos estabeleceu o número de gerações brônquicas, número de brônquios e número de alvéolos por milímetro de pulmão nesta entidade.

Foram encontrados 4 aspectos:

- a) atresia de ramos com número normal de gerações brônquicas;
- b) número reduzido de gerações brônquicas com número reduzido de alvéolos;
- c) número normal de gerações brônquicas com número normal de alvéolos;
- d) número normal de gerações brônquicas com número aumentado de alvéolos.

Estas observações sugerem que se pode tentar correlacionar o número de brônquios com o de alvéolos nos pulmões enfisematosos. Alguns estudos existem a respeito de bronquite e asma, realizados por Takizawa e Thurlbeck <sup>(51)</sup>, MacLeod e Heard <sup>(34)</sup>, além de Sobonya e Kleinerman <sup>(49)</sup> mostrando diferenças da normalidade.

Alguns autores acreditam que enfisema em adultos pode ser congênito. Dentre estes, Spain <sup>(48)</sup>, Kleinerman <sup>(25)</sup> acreditam na possibilidade, fundamentando-se em dados clínicos, enquanto Pratt e Kilburn <sup>(42)</sup>, Snider <sup>(47)</sup>, Thurlbeck e Argus <sup>(52)</sup>, Ishikawa <sup>(20)</sup> baseiam-se e estudos realizados em cadáveres.

Estes fatos, talvez, pudessem ser usados para responsabilizar agentes tóxicos os quais, administrados à mãe, poderiam interferir na diferenciação fetal do pulmão. Se a subdivisão e a formação dos brônquios pulmonares são sensíveis à nutrição materna e às toxinas, o pulmão poderia ser suscetível durante o período de 5 até 28 ou 30 semanas de gestação <sup>(5)</sup>. O número de brônquios atresicos é importante, uma vez que, com subdivisões insuficientes o crescimento progressivo pode provocar o aparecimento de grandes espaços aéreos anormais.

#### 5. INFLUÊNCIA DO INTERSTÍCIO

Deve-se, também, analisar criticamente a importância do interstício, ou mesmo da membrana basal, na organização alveolar, uma vez que a delicadeza destas estruturas pressupõe uma maior vulnerabilidade às agressões. Pouco se conhece de sua composição química; entretanto, é interessante assinalar que Laros <sup>(28)</sup> observou ser a relação entre glucosamina e galactosamina de 0.77 nos pulmões normais e 2.1 nos pul-

mões enfisematosos. Esta relação aumentada traduz uma redução no componente condroitínico dos pulmões enfisematosos e não um aumento do ácido hialurônico. Esta alteração química do interstício pulmonar enfisematoso facilitaria a ação das enzimas proteolíticas, destruindo as paredes dos alvéolos. Dentre os componentes intersticiais, a elastina parece ser a mais suscetível, não apenas à papaína, mas também, à elastase proveniente dos leucócitos. Embora as enzimas leucocitárias, particularmente as provenientes dos polimorfonucleares neutrófilos, sejam capazes de destruir o pulmão, é curioso que apenas o fazem quando o processo pneumônico é originado por bacilos gram negativos e não quando decorrente do pneumococco <sup>(28)</sup>.

Além destes fatos, a membrana de revestimento do vírus da influenza possui uma neuraminidase <sup>(18)</sup> que permite fundir-se com a membrana proteica das células alveolares, destruindo-a e, conseqüentemente, propiciando alterações que eventualmente podem ser de importância.

Vemos, assim, que a lesão intersticial pulmonar, não obstante possa ser característica do enfisema, poderá também ser um fator que propicia o aparecimento das lesões destrutivas que caracterizam a doença.

#### RELAÇÃO ENTRE FATORES ETIOPATOGÊNICOS E TIPOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

É importante relacionar os fatores etiopatogênicos com as diferentes alterações anatomo-patológicas que podem ser encontradas no enfisema. A lesão pode depender do local onde a substância tóxica é depositada e, desta forma, o mesmo irritante pode ocasionar vários tipos anatomo-patológicos de enfisema. Por outro lado, as diferentes partes do pulmão podem responder diferentemente ao mesmo estímulo. O enfisema centroacinar caracteriza-se por uma estreita relação com o hábito de fumar, assim como por evidenciar predileção por zonas superiores do pulmão e, também, pela deposição de pigmento no parênquima pulmonar. A real razão desta pigmentação nas porções superiores é discutível. Sugere-se que ela estaria relacionada com a fumaça do cigarro, a qual, com seu pigmento, encaminha-se mais freqüentemente a estas regiões <sup>(1)</sup>. A concentração destas partículas, nas porções distais dos bronquíolos respiratórios, poderia ser determinada por uma deposição local em virtude das características aerodinâmicas decorrentes do tamanho e, talvez, em decorrência dos mecanismos clareadores, os quais podem concentrar pigmento nestas regiões. Morfologicamente, se observa no pulmão uma série de lesões em progressão, desde aquelas encontradas no fumante até as observadas caracteristicamente no enfisema centro-acinar.

Estas lesões, descritas como bronquiolite do duto respiratório <sup>(41)</sup>, consistem de um agrupado de macrófagos circundando e comprometendo o bronquíolo respiratório. Os fumantes exibem macrófagos carregados de um material que se acredita ser silicato de alumínio <sup>(4)</sup>, sendo mais evidente nos jovens fumantes sem enfisema.

Várias gradações podem ser observadas entre esta bronquite do duto respiratório e o enfisema centro-acinar, sugerindo que os macrófagos liberem suas enzimas proteolíticas nas paredes dos bronquíolo respiratório o que possibilita a degradação e destruição desta região.

Por sua vez, o enfisema pan-acinar relaciona-se com a deficiência de alfa-1-antitripsina. Uma hipótese simplista para explicar a preferência pelas regiões inferiores do pulmão baseia-se na predominância do fluxo sanguíneo em lobos inferiores, o que determina maior sequestração leucocitária e, portanto, maior destruição dos leucócitos neste local. Não havendo mecanismos de defesa adequados, provenientes de alfa-1-antitripsina, seja por deficiência absoluta, ou mesmo relativa, as proteases leucocitárias ocasionam o aparecimento de enfisema que predomina nas regiões inferiores. Desde que as células são liberadas nas paredes alveolares, a lesão envolve todo o ácino, produzindo enfisema pan-acinar.

Mesmo o fumo desenvolve papel importante nos casos de deficiência de alfa-1-antitripsina. Podemos, hipoteticamente, dizer que a leucocitose observada no fumante pode ser correlacionada com a destruição exacerbada de células no interstício pulmonar<sup>(7)</sup>, desencadeando-se uma resposta medular intensa.

Outra possibilidade seria a existência de um componente particular da fumaça do cigarro que em virtude de suas características aerodinâmicas, dirige-se preferentemente aos lobos inferiores do pulmão, onde desencadearia uma resposta dos macrófagos, resultando o enfisema pulmonar.

Deve-se, também, lembrar a associação entre enfisema pan-acinar com alterações enfisematosas dos lobos superiores, ou seja, enfisema centro-acinar, cuja característica básica dos pacientes é serem fumantes.

Esta associação implica, seja no mesmo estímulo do cigarro, produzindo lesões diferentes nos lobos su-

periores e inferiores, ou então, que o cigarro contém substâncias tóxicas as quais se encaminham, cada uma delas, para diferentes partes do pulmão.

Outra conjectura fundamenta-se na observação de que os septos interlobulares são mais comuns nas regiões superiores dos pulmões<sup>(43)</sup>, o que explica a maior ventilação colateral nas regiões inferiores. Desta forma, deveríamos aceitar que a obstrução das vias aéreas pode produzir enfisema em decorrência do aprisionamento do ar. Nas regiões superiores do pulmão, a ventilação colateral seria dificultada e as lesões permaneceriam localizadas nos bronquíolos respiratórios.

Tem sido, também, notado que o enfisema pan-acinar pode estar associado com obstrução das vias aéreas, como na síndrome do pulmão hiperlucente unilateral (síndrome de MacLeod). Isto é explicado no fato da ventilação, que ocorre nas unidades distais ao brônquio obstruído, fazer através de canais colaterais. Estes canais admitem o ar, com mais facilidade na expiração e, assim, ocorre hiperinsuflação. Progressiva hiperinsuflação pode produzir compressão dos capilares alveolares e isquemia da membrana do alvéolo, resultando sua ruptura e conseqüentemente o aparecimento do enfisema. Outra hipótese, seria a de que o fluxo através destes canais colaterais poderia produzir erosão das paredes, assim como o rio determina a erosão de seu leito.

Nesta análise, abordamos dentre todas as possibilidades etiopatogênicas aquelas mais concretas ou melhor, menos abstratas, como sejam a associação de enfisema com o fumo, produção experimental por introdução em árvore brônquica de proteases e a inter-relação de enfisema com homozigotos deficientes em alfa-1-antitripsina.

Como vimos, este é um assunto bastante controverso. Hipóteses existem, em número até excessivo porém o completo esclarecimento da etiopatogenia do enfisema pulmonar está na dependência de novos conhecimentos sejam clínicos ou experimentais.

**SUMMARY:** The mechanisms involved in the pathogenesis of lung emphysema were studied. The importance of bronchial infections of *Haemophilus influenzae*, the action of cadmium and of proteolytic enzymes as alpha-1-antitrypsin, the influence of congenital factors and the lung interstium were analysed. These mechanisms were related to the pathophysiological and anatomopathological alterations observed.

**KEY WORDS:** Emphysema; Bronchitis; Tobacco; Alfa-1-Antitrypsin.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, A.E. Jr. et al. Selective mentiging of cigarette smoke in dichotomous ducts and preserved human bronchi. *Science*, 162: 668-9, 1968.
2. BAADER, E.W. Die chronische kadmiumvergiftund. *Dtsch. Med. Wschr.* 76: 484-7, 1951.
3. BONNELL, J.A. Emphysema and protenuria in men casting copper cadmium alloys. *Brit. J. Industr. Med.* 12: 181-95, 1955.
4. BRODY, A.R. & GRAIGHEAD, J.E. Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 109: 726, 1974.
5. BUCHER, U. & REID, L. Development of intrasegmental bronchial tree. *Thorax*, 16: 207-18, 1961.
6. CAPLAN, P.D. et al. The induction of emphysema with elastase. I. The evolution of the lesion and the influence of serum. *J. Lab. Clin. Med.* 82: 349, 1973.
7. CORRE, F. et al. Smoking and leukocyte-counts. Results of an epidemiologic survey. *Lancet*, 2: 632-4, 1971.
8. COX, D.W. et. al. Protease inhibitors in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The alpha-1-antitrypsin heterozygote controversy. *Am. Rev. Resp. Dis.* 113: 601-6, 1976.

9. ERIKSSON, S. Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta med. Scand.* 177 (suppl. 432): 1-12, 1965.
10. FLOYER, J. *A treatise of the asthma*. 3 ed. London, R. Wilkin, 1726.
11. FRIBERG, L. Further investigations on chronic cadmium poisoning: A study on rabbits with radioactive cadmium. *Arch. Industr. Hyg.* 5: 30-6, 1952.
12. GREGG, I. Infection and chronic bronchitis. A study carried out in general practice. *Respiration*, 26 (suppl.): 16, 1969.
13. GROSS, P. et al. Enzymatically produced pulmonary emphysema: A preliminary report. *J. occup. Med.* 6: 481, 1964.
14. HARRIS, J.O. et al. Human alveolar macrophages: Comparison of phagocytic ability, glucose utilization and ultrastructure in smokers and non smokers. *J. Clin. Invest.* 49: 2086-96, 1970.
15. HENDERSON, R. New pathological findings in emphysema of childhood. 3. Unilateral congenital emphysema with hypoplasia and compensatory emphysema of contralateral lung. *Thorax*, 26: 195, 1971.
16. HERMANN, G. & MIESCHER, P.A. Differentiation of leukocytic fibrinolytic enzymes from plasmin by the use of plasminic proteolytic inhibitors. *Int. Arch. Allergy*, 27: 346-54, 1965.
17. HIRST, R.N.Jr. et al. Elevated cadmium concentration in emphysematous lungs. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 108: 30-9, 1973
18. HOLLAND, J.J. & KICHN, E.D. Influenza virus effects on cell membrane protein. *Science*, 167: 202-5, 1970.
19. HOLT, P.G. & KEAST, D. Acute effects of cigarette smoke on murine macrophages. *Arch. Environ. Health*, 26: 300-4, 1973.
20. ISHIKAWA, S. et al. The emphysema profile in two mid-western cities in North America. *Arch. Environ. Health*, 18: 660-6, 1969.
21. JACOBSSON, K. Studies on the trypsin and plasmin inhibitors in human blood serum. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 7 (suppl. 14): 102, 1965.
22. JOHANSON, W.G.Jr. & PIERCE, A.K. Effects of elastase, collagenase and papain on structure and function of rat lungs in vitro. *J. Clin. Invest.* 51: 288-93, 1972.
23. KAPLAN, P.D. et al. The induction of emphysema with elastase. The evolution of the lesion and the influence of serum. *J. Lab. Clin. Med.* 82: 349, 1973.
24. KAZANTZIS, G. et al. Renal tubular malfunction and pulmonary emphysema in cadmium pigment workers. *Quart. J. Med.* 32: 165, 1963.
25. KLETNNERMAN, J. *Prevalence of emphysema in medical examiner's cases*. Presented at American Society of Pathologists and Bacteriologists. Ohio, Cincinnati, 1972.
26. KUEPPERS, F. & BEARN, A.G. A possible experimental approach to the association of hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and pulmonary emphysema. *Proc. Soc. exp. Biol.* 121: 1207-9, 1966.
27. KUEPPERS, F. et al. Obstructive lung disease and alpha-1-antitrypsin deficiency gene heterozygosity. *Science*, 165: 899-902, 1969.
28. LAROS, C.D. et al. The chemical composition of fresh human lung parenchyma. *Respiration*, 29: 458, 1972.
29. LAURELL, C.B. & ERIKSSON, S. The electrophoretic alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 15: 132-40, 1963.
30. LEWIS, G.P. et al. Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man. *Lancet*, 1: 291-2, 1972.
31. LEWIS, G.P. et al. Association between elevated hepatic water-soluble protein-bound-cadmium levels and chronic bronchitis and for emphysema. *Lancet*, 2: 1330-2, 1969.
32. LIEBERMAN, J. et al. Screening for heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency. II. A provocative test with diethylstilbestrol and effect of oral contraceptives. *J. Amer. Med. Ass.* 217: 1198-206, 1971.
33. LUTHOD, W. et al. Avaliação da alfa-1-antitripsina do soro pela capacidade de inibição da tripsina (CIT). Modificação da técnica descrita por Eriksson e determinação dos valores normais. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*, 31(4): 316-20, 1976.
34. MAC LEDD, L.J. & HEARD, B.E. Area of muscle in tracheal sections in chronic bronchitis, measured by point counting. *J. Pathol.* 97: 157-61, 1969.
35. MARCO, V. et al. Induction of experimental emphysema in dog using leucocyte homogenates. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 104: 595-601, 1971.
36. MASS, B. et al. Induction of experimental emphysema. Cellular and species specificity. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 106: 384-91, 1972.
37. MAY, JR. et al. A study of *Haemophilus influenzae* precipitins in the serum of working men in relation to smoking habits, bronchial infection and airway obstruction. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 108: 460-8, 1973.
38. MORGAN, J.M. et al. Tissue cadmium and zinc content in emphysema and bronchogenic carcinoma. *J. Chron. Dis.* 24: 107-10, 1971.
39. MORSE, J.D. et al. A community study of the relation of pha-1-globulina pattern of serum in alpha-1- antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15: 132-40, 1963. *Engl. J. Med.* 292: 278-81, 1975.
40. NANDI, M. et al. Cadmium content of cigarettes. *Lancet*, 2: alpha-1-antitrypsin levels to obstructive lung diseases. *N.* 1329-30, 1969.
41. NIEWDEHNER, D.E. et al. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *New Engl. J. Med.* 291: 755-8, 1974.
42. PRATT, P.C. & KILBURN, K.H. *Extent of pulmonary pigmentation as an indicator of particulate environmental air pollution. Inhaled particles. III.* Surrey. England, The Gresham Press, 1971, p. 661.
43. REID, L. & RUBINO, M. The connective tissue septa in the foetal human lung. *Thorax*, 14: 3-13, 1959.
44. ROMEIRO NETO, M. et al. Alfa-1-antitripsina do soro em cães submetidos à ação da papaína administrada por via intra-brônquica. Apresentado no II Congresso Brasileiro de Pneumologia e Tisiologia, Salvador, 1976. No prelo.
45. ROMERO NETO, et al. Alfa-1-antitripsina do soro em indivíduos normais. Influência do sexo e do fumo. *J. Pneumologia*, 2(4): 9-12, 1976.
46. SCIARRA, J. et al. Quantitative assay of elastase inhibitor in serum during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 86: 753-61, 1963.
47. SNIDER, G.L. et al. Subclinical pulmonary emphysema incidence and anatomic patterns. *Am. Rev. Respir. Dis.* 85: 666-83, 1962.
48. SPAIN, D.M. et al. Emphysema in apparently healthy adults. Smoking, age and sex. *Jama*, 224: 322-5, 1973.
49. SOBONYA, R.E. & KLEINERMAN, J. Morphometric studies of bronchi in young smokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 105: 768-75, 1972.
50. SZCZEKLIK, A. et al. Cardiopulmonary function in alpha-1-antitrypsin heterozygotes exposed to severe air pollution. *Am Rev. Respir. Dis.* 107: 289-91, 1973.
51. TAKIZAWA, T. & THURLBECK, W.M. Muscle and mucous gland size in the major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma and asthmatic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 104: 331-6, 1971.
52. THURLBECK, W.M. & ANGUS, G.E. The relationship between emphysema and chronic bronchitis as assessed morphologically. *Am. Rev. Respir. Dis.* 87: 815-9, 1963.
53. THURLBECK, W.M. & FOLEY, F.D. Experimental pulmonary emphysema. The effect of intratracheal injection of cadmium chloride solution in the guinea pig. *Amer. J. Pathol.*, 42: 431-42, 1963.
54. WEBB, D.R. et al. Serum alpha-1-antitrypsin variants: Prevalence and clinical spirometry. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 108: 918-25, 1973.
55. WEINBAUN, G. et al. Enzymatic production of experimental emphysema in the dog. Route of exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 109: 351-7, 1974.
56. WELCH, N.H. et al. Antitrypsin deficiency in pulmonary disease: The significance of intermediate levels. *Ann. Inter. Med.* 71: 533-42, 1969.