

Kazuhiro Ito
Peter J Barnes

A DPOC como uma doença de envelhecimento acelerado*

COPD as a disease of accelerated lung aging^a

Resumo

A DPOC constitui um problema de saúde global de importância crescente, com enorme impacto nos custos directos e indirectos em recursos de saúde. Apesar do seu impacto, pouco se sabe ainda sobre os mecanismos celulares, moleculares e genéticos desta doença, e as terapêuticas farmacológicas actualmente disponíveis não influenciam a progressão da doença ou a mortalidade. A limitação do débito aéreo avaliada pela redução do volume expiratório máximo no 1.º segundo (FEV₁) progride muito lentamente ao longo de várias décadas, condicionando o aparecimento de sintomas em adultos acima dos 40 anos ou já na terceira idade. Desta forma, a prevalência da DPOC é dependente da idade, sugerindo uma relação íntima entre a patogénese da DPOC e a do envelhecimento.

A senescência ou processo de envelhecimento define-se como o declínio progressivo da homeostasia que ocorre após estar completa a fase reprodutiva da vida e conduz a um risco aumentado de doença e de morte. Segundo Kirkwood¹, o envelhecimento resulta da interacção entre a lesão e a reparação, como resultado

da energia produzida pelo indivíduo para manter a integridade orgânica e proteger o ADN da agressão oxidativa. A falência orgânica ou celular na manutenção ou reparação resulta de uma acção integrada entre genes, ambiente e defeitos intrínsecos do organismo. Subjacente ao processo de envelhecimento, existe uma acumulação progressiva de danos a nível molecular. As alterações a nível celular causam reacções inflamatórias, e estas, por sua vez, exacerbam as lesões celulares existentes. Desta forma, os factores inflamatórios e anti-inflamatórios modulam a evolução do envelhecimento. As alterações inflamatórias e estruturais associadas ao envelhecimento resultam da falência em eliminar os radicais de oxigénio (ROS), da falência em reparar o ADN lesado e do encurtamento do telómero. Os telómeros protegem as extremidades dos cromossomas, mas, quando se encontram expostos a elevados níveis de *stress* oxidativo, vão-se encurtando progressivamente à medida que as células se dividem. Com o envelhecimento, a perda e encurtamento dos telómeros condicionam o declínio da capacidade para as células se dividirem – senescência replicativa.

* Chest Translating Basic Research Into Clinical Practice 2009; 135:173-180

O *stress* oxidativo causa lesão do ADN, o que acelera o processo de envelhecimento e aumenta o risco de cancro (exemplo, a senescência da glândula mamária e o risco elevado de cancro da mama).

Os gases ambientais, como o fumo do cigarro ou outros poluentes, podem acelerar o envelhecimento do pulmão ou agravar os eventos relacionados com o envelhecimento pulmonar através de uma resolução defeituosa da inflamação. A redução das moléculas anti-envelhecimento como as histona desacetilases e as sirtuínas, pode igualmente induzir a progressão acelerada para a DPOC.

Ainda não é claro como é que o processo de envelhecimento está envolvido no declínio da função pulmonar e na inflamação da DPOC. Contudo, o pulmão do idoso e o pulmão do doente com DPOC apresentam muitas semelhanças. A lesão provocada pelo fumo do cigarro e outros pneumopoluentes conduz a um declínio mais acelerado da função pulmonar, com falência dos mecanismos de reparação e de manutenção. A presença de inflamação nos dois processos (envelhecimento e DPOC) traduz-se em acumulação de neutrófilos, na activação da NF- κ B e na elevação dos

níveis plasmáticos de interleucinas IL-6, IL-8 e TNF- α . Também os telómeros das células alveolares tipo II, das células endoteliais e das células mononucleares em doentes com enfisema são significativamente mais curtos do que em indivíduos não fumadores da mesma idade.

Neste artigo, os autores descrevem ainda estudos recentes sobre os mecanismos de transdução de sinal, como as vias da acetilação das proteínas envolvidas no processo de envelhecimento, identificando assim novas moléculas anti-envelhecimento que poderão constituir abordagens inovadoras na terapêutica da DPOC. Os antioxidantes actualmente disponíveis, como a N-acetilcisteína, não são suficientemente potentes para reduzir o *stress* oxidativo nos pulmões. Existem vários fármacos em desenvolvimento, como os novos análogos da glutatona e da superóxido dismutase (exemplo, o sulforafano) e novas moléculas anti-envelhecimento com maior controlo sobre a resistência ao *stress* oxidativo, a reparação do ADN e a inflamação, como os activadores das sirtuínas (exemplo, o resveratrol, o activador específico da SIRT₁ ou o activador da SIRT₆).

Comentário

No processo natural de envelhecimento, o sistema respiratório sofre um conjunto de alterações morfológicas e fisiológicas, de que são exemplo a acentuação da cifose dorsal, o aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, a diminuição da mobilidade da parede e a atrofia dos músculos respiratórios². A nível do parênquima pulmonar, verifica-se uma progressiva dilatação dos bronquíolos respiratórios, dos canais alveolares e dos espaços alveolares, com aumento do volume residual e da *compliance* pulmonar e a diminuição da retracção elásti-

ca³. Estas alterações parenquimatosas, em conjunto com a diminuição da densidade capilar, promovem um aumento do espaço morto fisiológico, alterações da relação ventilação/perfusão e diminuição da perfusão^{2,3}. Verbeken e colaboradores demonstraram que as alterações decorrentes do envelhecimento, como a dilatação dos espaços aéreos, diferem da que ocorre no doente com enfisema porque, no primeiro, a dilatação é homogénea, regular, sem inflamação ou fibrose associadas (pulmão senil), enquanto no enfisema se verifica concomitante destruição das paredes alveolares⁴.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4215292>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4215292>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)