



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

Doença do envelhecimento acelerado

Daniela Marina Ribeiro Alves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Maria de Jesus Beirão Valente

Covilhã, abril de 2019

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus pais. A eles que, mesmo antes de o meu irmão e eu não passarmos de um projeto de vida, já se dedicavam para que pudéssemos ter uma vida melhor do que a deles. A eles que sempre sacrificaram a sua felicidade em prol da nossa, porque sempre nos disseram que nós erámos a felicidade deles. A eles que me não deixaram sair aos domingos para uma discoteca no auge da minha adolescência. Obrigada. Obrigada por toda a austeridade e rigidez, mas ao mesmo tempo todo o carinho e amor incondicionais. Obrigada por fazerem o vosso trabalho, mesmo quando vos doía mais a vós do que a mim. Mesmo quando a cara era mais pequena do que a mão. Mesmo quando a “Zanga-varinha” fazia das suas.

Dedico esta monografia ao meu melhor amigo, ao meu maninho lindo. A ti Vasquinho. Ao meu *role model*. Quantas vezes te chateaste por eu fazer exatamente tudo aquilo que fazias? Percebe, hoje, que foi o facto de te imitar que fez de mim quem sou hoje, que fez que chegasse onde estou, que me permitiu estar aqui hoje a escrever esta dedicatória. Foi isso que me fez sempre ser melhor, para tentar chegar aos teus calcanhares. Hoje sinto que consegui algo mais. Vejo-te como meu companheiro. Andamos lado a lado. Melhoramos lado a lado. E conto poder envelhecer lado a lado.

Dedico aos meus amigos, que tornaram este caminho um pouco mais fácil de suportar e mais difícil de dizer adeus. Não me atrevo a enumerá-los porque não quero ter de escolher uma ordem para escrever os seus nomes.

Dedico, por último, à minha pequena Lila, que veio dar ainda mais sentido à minha vida. Que me enche o coração cada vez que a vejo e me faz chorar cada vez que não a posso abraçar. A ti pequenina, que, com 3 meses, já fizeste tanta diferença nas nossas vidas.

Resumo

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e, de certo modo, tratável. Caracteriza-se pela presença de sintomas respiratórios e limitação no fluxo de ar causados por alterações nas vias respiratórias e/ou nas estruturas alveolares, decorrentes, principalmente, da exposição a partículas e gases nocivos (1). Esta limitação não é totalmente reversível e pode resultar em efeitos extrapulmonares significativos, dos quais resultam uma série de comorbidades, que contribuem para a grande severidade desta doença pulmonar (2).

Esta entidade é de extrema importância visto que as previsões apontam para que se torne um dos maiores desafios de saúde nos próximos anos (3). Estudos que se debruçam sobre a prevalência desta doença mostram que 10% dos adultos com idade superior a 40 anos no mundo desenvolvido apresentam evidência de obstrução no fluxo aéreo persistente à espirometria (4). Para além do transtorno pessoal, estes elevados números acarretam elevadas despesas aos Sistemas de Saúde, através dos aumentos das admissões hospitalares, bem como aumento do risco de morte prematura (2).

As diferenças entre géneros, no que toca a prevalência, são agora bem menores do que se observava anteriormente. Muitas são as causas, mas a principal será a adoção do mesmo estilo de vida por parte das mulheres, mais precisamente hábitos tabágicos bastante semelhantes (5).

A *guideline* terapêutica da DPOC utilizada com maior frequência é a postulada pela GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), que visa, para além do recurso a terapêutica farmacológica, a cessação tabágica, redução da exposição ambiental, diminuição dos fatores de risco ocupacionais e vacina anual contra o vírus *Influenza*. No entanto, é observável uma relação entre a fisiopatologia desta doença e o envelhecimento normal, fazendo acreditar ser possível otimizar o tratamento desta através da utilização de medidas que atrasem o envelhecimento (1).

A característica universal do envelhecimento dos tecidos, bem como da maioria das doenças com ele relacionadas, é a Inflamação Crónica. Daqui surge o termo inglês *Inflammaging* - que descreve um baixo grau de inflamação, no entanto crónica e sistémica (6).

Normalmente, o processo de envelhecimento é controlado e, de certa forma, atrasado indiretamente por uma variedade de funções de defesa e respostas anti-*stress* que reagem a estímulos físicos, químicos e agentes biológicos. Nesses processos, estão envolvidas enzimas de reparação de ADN, polipolimerases, antioxidantes, proteínas de choque térmico e o sistema imunitário (6).

Se tivermos intenção de afirmar que determinada doença ou determinado fator de risco aceleram o envelhecimento, necessitamos de utilizar uma medida objetiva e universal das manifestações globais do envelhecimento dito normal. Assim, em teoria, no processo de envelhecimento acelerado, a condição deve satisfazer os seguintes critérios (6):

- As manifestações anatômicas e funcionais devem ser as mesmas que as objetiváveis no envelhecimento usual;
- Os mecanismos subjacentes devem ser os mesmos que no envelhecimento usual;
- Tanto os mecanismos como as manifestações são observados numa idade inferior à usual.

Os Geroprotetores são terapêuticas que afetam a causa inicial do envelhecimento e doenças relacionadas com este, desacelerando este processo (7). Atualmente estão a ser investigados a melatonina (8), o Resveratrol, a Teofilina, ativadores de SIRT-1 e NRF-2 (7).

Objetivos

- Compreender a fisiopatologia da DPOC;
- Compreender o processo de envelhecimento pulmonar e fatores de risco para o envelhecimento acelerado;
- Compreender como o processo de envelhecimento está envolvido no declínio da função pulmonar e na inflamação da DPOC;
- Identificar aplicações futuras na estratégia terapêutica da DPOC, analisando o seu avanço através de fármacos anti-envelhecimento que poderão constituir novas abordagens terapêuticas na DPOC.

Metodologia

Para a realização desta monografia, efetuou-se uma análise bibliográfica de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online *PubMed*. Os termos de pesquisa utilizados foram: “COPD pathophysiology”, “COPD treatment”, “Accelerated aging process”, “Inflammaging”, “COPD and accelerated aging”. Quanto à limitação imposta na pesquisa bibliográfica foi “last 10 years”, logo, abrangendo artigos entre 2009 e 2019. No entanto, a referência bibliográfica poderá conter artigos mais antigos que foram citados em outros mais recentes que, pela sua relevância, se decidiu utilizar como evidência científica.

De seguida, foram selecionados para análise todos os artigos cujo respetivo título se enquadrava no âmbito desta dissertação. Foram selecionados 46 artigos, dos quais 32 foram utilizados para a elaboração desta dissertação.

A pesquisa informática foi ainda suplementada pela pesquisa manual de alguns livros da especialidade e o manual GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), referência bibliográfica extremamente importante, que providencia uma revisão sem viés da evidência atual acerca da avaliação, diagnóstico e tratamento de doentes com DPOC.

Conclusões

Existe uma marcada falta de conhecimento sobre as causas da DPOC, tanto celulares, como moleculares ou genéticas. Desta forma, é compreensível que as atuais terapêuticas sejam inadequadas e não diminuam a progressão e a mortalidade da doença. No entanto, sabe-se que a prevalência é mais elevada nos escalões etários superiores, fazendo prever uma associação entre o envelhecimento e a fisiopatologia desta doença (7).

A senescência é um processo complexo que resulta tanto de fatores intrínsecos como de fatores ambientais, sendo um dos mais importante o *stress* oxidativo, relacionado, neste caso, tanto com o fumo do tabaco como com gases nocivos que advêm da poluição ambiental (9).

A identificação das vias de sinalização envolvidas simultaneamente no envelhecimento e na DPOC permitiu a descoberta de substâncias terapêuticas, que podem significar novos tratamentos. Essas substâncias anti-idade, que têm como alvo o envelhecimento acelerado, demonstraram-se promissoras no que toca a tratamento a longo prazo, não só desta doença pulmonar, mas de todas as que poderão estar relacionadas com o envelhecimento (10).

Já foram identificados alguns Geroprotetores, e estes podem representar apenas o ponto de partida na descoberta de terapias seguras e ainda mais eficazes. De entre todas as estudadas, as que revelaram uma maior eficácia foram a Glutathione exógena e análogos de Superóxido Dismutase, que apresentaram proteção antioxidante dos tecidos e do trato respiratório pela neutralização de ROS (11); a N-acetil-L-cisteína, que também neutraliza ROS, mas menos potente do que a Glutathione (12); Ativadores de NFR-2 como o Sulforafano, pela produção de quase todos os antioxidantes celulares e enzimas desintoxicantes (13), bem como a restauração da sensibilidade aos glicocorticóides (14); o Resveratrol, enquanto inibidor da degradação do parênquima pulmonar (15); a Teofilina, na restauração da sensibilidade aos glicocorticóides (16); e, por último, a melatonina, pela sua capacidade de redução da dispneia (8).

Palavras-Chave

DPOC; Envelhecimento Acelerado; *Inflammaging*; Imunossenescência; Geroprotetores.

Abstract

Background

Chronic Obstrutive Pulmonar Disease is a very common disease, preventable and, in a way, treatable, characterized by the presence of respiratory symptoms and air flow limitation caused by changes in the airway and/or in the alveolar structures, arising, mostly, from the exposure to harmful particles and gases (1). This limitation is not fully reversible and can result in significant extrapulmonary effects, causing comorbidities, which contribute to its major severity (2).

This pathology is of extreme importance since its beginning as it can become one of the major health challenges in the near future (3). Some studies about the prevalence of this disease show that more than $\frac{1}{4}$ (one quarter) of the adults older than 40 years have mild or worse airway obstruction, using values of FEV₁ (17). More than individual burden, this numbers represent a lot of Health System's costs, through the high hospital admissions and the risk for premature death (2).

The gender differences are much lower than those observed earlier. There are a lot of causes for this fact, but the main reason would be the similarity in the life style, more precisely in the smoking habits (5).

The guideline for the treatment used more frequently is postulated in the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), that, beyond the pharmacologic therapy, mention the smoking cessation, the reduction of environment exposure, decrease of occupational risk factors and annual vaccine against *Haemophilus Influenza*. However, there is a relation between the COPD's physiopathology and the normal aging, which makes us believe that it is possible to optimize its treatment through measures that slow the aging process (1).

An universal feature of tissue's aging process and most of the pathologies that are related to it is Chronic Inflammation, a term known as *Inflammaging*, that refers to a low degree of inflammation, but chronic and systemic (6).

Normally, aging process is controlled and, in a way, delayed indirectly by a variety of immune functions and anti-stress responses that react to certain physical, chemical and biologic stimulus. In this protection, there are some enzymes responsible for the DNA repair, pollypolymerases, anti-oxidants, heat shock proteins and immune system (6).

If there is any intention on affirming that a certain disease or risk factor accelerates de aging process, we need to use an objective measure and universal manifestation of the so called normal aging. Therefore, in theory, a condition is said to cause accelerated aging if (6):

- Anatomical and functional manifestations are the same as those seen in the usual aging;
- The subjacent mechanisms are the same as those seen in the usual aging;
- Both the mechanisms and the manifestations are the observed in an inferior age than usually.

Geroprotectors are therapeutics that affect the initial cause of the aging process and diseases related to it, decelerating this process (7). Nowadays some substances are being investigated, such as melatonin (8), Resveratrol, Theophylline, SIRT-1 and NRF2 activators (7).

Goals

- Understand COPD pathophysiology;
- Understand lung's aging process and risk factors for its accelerated aging;
- Understand how the aging process is involved in the pulmonary function decline and in the COPD's inflammation;
- Identify some future applications in the therapeutic strategy in COPD, slowing its progress through the use of anti-aging medication that could be part of new therapeutic approaches in COPD.

Methods

For the accomplishment of this monograph, a bibliographic analysis of a set of original and review articles published in the online platform PubMed was carried out. The search terms were: "COPD pathophysiology", "COPD treatment", "Accelerated aging process", "Inflammation", "COPD and accelerated aging". The limitation imposed in the bibliographic research was "last 10 years", which included articles from the year 2009 to 2019. The bibliography, however, may contain older articles that were cited in some more recent ones that, taking in account its relevance, were used as scientific evidence.

Then, all papers whose titles were related somehow with the goals of this study were selected for analysis. Were selected a total of 46 articles, from which 32 were used in the elaboration of this monography.

Computer research was further complemented by manual research of specialty books and the manual GOLD, reference very important, that provides information without bias of the actual evidence about evaluation, diagnosis and treatment of COPD patients.

Conclusions

There is still a lack of knowledge about the cellular, molecular and genetic causes of COPD. With this, it is understandable that the actual therapies are inadequate and no treatments reduce the progression and the mortality of the disease at present. However, it is known that the prevalence is substantially higher in older individuals, making us believe that there is an association between the aging processes and the COPD pathophysiology (7).

The senescence is a complex process that results either from intrinsic factors or from environmental ones, being one of the most important the oxidative stress, related, in this specific case, with the tobacco smoke and the gases from air pollution (9).

The identification of the signaling pathways, which is common in the aging process and in COPD, allowed for a discovery of therapeutic substances, that can lead to new treatments. This anti-age substances, that points to the accelerated aging, have shown to be very promising in the long-term treatment, not only in lung disease, but also in all those related to this accelerated process (10).

There have been identified some geroprotectors, and these can only represent a start point for new discoveries. Between all those studied, the ones that showed to be more efficient were Exogenous Glutathione and superoxide dismutase analogues, conferring the tissues and the respiratory tract anti-oxidant protection by neutralizing ROS (11); NAC, although neutralizing ROS, it is much weaker compared with Glutathione (12); NFR-2 activators such as Sulforaphane, by the production of almost all the cellular anti-oxidant and detox enzymes (13), as well as repair of glucocorticoids sensibility (14); Resveratrol, as an inhibitor of pulmonary parenchyma destruction (15); Theophylline, in the repair of glucocorticoids sensibility (16); and last but not least, Melatonin, by its capacity in dyspnea reduction (8).

Keywords

COPD; Accelerated Aging; Inflammaging; Immunosenescence; Geroprotectores.

Índice

Dedicatória.....	ii
Resumo	iii
Palavras-Chave	v
Abstract	vi
Keywords	viii
Lista de Figuras	x
Lista de Acrónimos	xi
1. Introdução.....	1
1.1. Contextualização da Doença Pulmonar Obstrutiva Cónica	1
1.1.1. Definição	1
1.1.2. Epidemiologia	1
1.1.3. Fatores de Risco	2
1.1.4. Fisiopatologia	2
1.1.5. Apresentação Clínica	2
1.1.6. História Natural	3
2. Objetivos da dissertação.....	4
3. Metodologia	5
4. Envelhecimento pulmonar e fatores de risco para o envelhecimento acelerado.....	6
4.1. Alterações celulares no pulmão com o envelhecimento.....	6
4.2. Alterações pulmonares fisiológicas no envelhecimento	8
5. Relação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Envelhecimento Acelerado	11
6. Novas abordagens Terapêuticas	14
6.1. Glutathione e análogos de superóxido dismutase	14
6.2. N-acetil-L-cisteína (NAC).....	14
6.3. Ativadores de Nrf2	15
6.4. Resveratrol	15
6.5. Teofilina.....	16
6.6. Melatonina	17
7. Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas	20
Anexos	22
Anexo I	22

Lista de Figuras

Figura 1 Alterações na função pulmonar ilustrada pelo FEV1 (linha contínua) e pela FVC (linha tracejada) com o envelhecimento. M: Homem; F: Mulher (22).	9
Figura 2 Evolução dos volumes pulmonares com o envelhecimento (22).	9
Figura 3 Hipótese de desenvolvimento de DPOC tendo por base um envelhecimento acelerado do pulmão (9).....	11

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPK	5' AMP- Proteína Cinase Ativada
AP	Proteína Ativadora
CD	Cluster of Differentiation
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
FEV ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
FRC	Capacidade Residual Funcional
FVC	Capacidade Vital Forçada
GSH	Glutathiona
GOLD	Global Initiative for Chronic Lung Disease
HDAC	Histona Deacetilase
IL	Interleucina
MMP	Metalopeptidase de Matrix
NAC	N-acetyl-L-cysteine
NF-kB	Fator Nuclear-kB
NRF-2	Fator Nuclear tipo Eritróide tipo 2
OMS	Organização Mundial de Saúde
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
PI3-K	Phosphoinositide 3-Kinases
RV	Volume Residual
SIRT	Sirtuin
SOD 2	Superóxido Dismutase 2
TGF- β	Fator Transformador de Crescimento- β
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- α

1. Introdução

1.1. Contextualização da Doença Pulmonar Obstrutiva Cónica

1.1.1. Definição

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença comum, prevenível e, de certo modo, tratável. Caracteriza-se pela presença de sintomas respiratórios e limitação no fluxo de ar causados por alterações nas vias respiratórias e/ou nas estruturas alveolares, decorrentes, principalmente, da exposição a partículas e gases nocivos (1). Esta limitação não é totalmente reversível e pode resultar em efeitos extrapulmonares significativos, dos quais resultam uma série de comorbidades, que contribuem para a grande severidade desta doença pulmonar (2).

A evolução da doença é agravada, entre outros fatores, por exacerbações que se caracterizam por pequenos períodos de tosse, dispneia e expectoração de aspeto purulento. Alguns doentes podem sofrer poucos ou nenhuns eventos de exacerbação, enquanto outros podem registar um elevado número. Acredita-se que este último caso esteja relacionado com o aumento da severidade da doença. As exacerbações mais graves usualmente requerem internamento hospitalar. É importante o seu controlo, uma vez que estas diminuem a qualidade de vida, aceleram a progressão da doença e aumentam o risco de morte (3).

1.1.2. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 65 milhões de pessoas têm DPOC classificada como moderada ou severa. Mais de 3 milhões morreram devido a esta patologia em 2005, 90% dessas mortes ocorrendo em países de baixo ou médio rendimento. Desta forma, em 2003 a DPOC era a quinta principal causa de morte no mundo. No entanto, estima-se que em 2030 passe a ser a terceira principal causa de morte, responsável por 4.5 milhões de mortes anualmente (18).

No geral, a prevalência desta doença demonstra uma tendência a aumentar nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população e aumento da esperança média de vida, a fatores inerentes ao indivíduo bem como à contínua exposição aos seus fatores de risco (1). No entanto, o valor dessa prevalência continua a não ser totalmente fidedigno. Aproximadamente 10% dos adultos com idade superior a 40 anos no mundo desenvolvido apresentam evidência de obstrução no fluxo aéreo persistente à espirometria, mas apenas 20-35% desses indivíduos haviam sido diagnosticados com DPOC. Esta estatística deve-se, provavelmente, ao subdiagnóstico da DPOC (4), que aumenta ainda mais quando a doença acontece no sexo masculino, em idade mais precoce, em não fumadores, níveis educacionais mais baixos, ausência de espirometria anterior ou limitação no fluxo aéreo ligeira (19).

Há alguns anos atrás, a doença era mais prevalente no sexo masculino. Atualmente, devido ao aumento do consumo de tabaco pelo sexo feminino e à grande exposição à poluição ambiental no interior dos edifícios para ambos os géneros, esta patologia passou a afetar homens e mulheres em números quase iguais, 11.8% e 8.5%, respetivamente(18).

1.1.3. Fatores de Risco

Embora o tabaco seja o fator de risco mais bem estudado, este não é o único - como demonstrado pela elevada prevalência da doença entre doentes não fumadores. Essa prevalência é ainda superior no sexo feminino, dada a sua reconhecida suscetibilidade aos efeitos nefastos dos tóxicos no tecido pulmonar. Outros fatores de risco associados serão a exposição ocupacional a gases e partículas nocivas; exposição a combustíveis de biomassa utilizados para cozinhar e aquecer o interior dos edifícios; baixo estatuto socioeconómico; baixo nível educacional; e esperança média de vida elevada. Dos fatores inerentes ao indivíduo fazem parte: os fatores genéticos; a hipersensibilidade das vias aéreas; infeções respiratórias e pobre crescimento pulmonar durante a infância; e antecedentes pessoais de tuberculose pulmonar (20).

1.1.4. Fisiopatologia

A exposição às partículas nocivas leva à infiltração da mucosa, da submucosa e do tecido glandular por células inflamatórias atraídas por citocinas iniciais, como TNF- α e IL-8, libertadas pelas células epiteliais em resposta à lesão. Dessas células inflamatórias, as principais são macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. No local de reação, estas células encarregam-se de libertar enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigénio (ROS). Essas partículas estão aumentadas no ar expirado, na expectoração e na circulação sistémica destes doentes. Caso estas substâncias não sejam contrabalançadas por antiproteases e fatores antioxidantes endógenos, ocorrerá destruição da elastina, um dos mais importantes componentes do parênquima pulmonar (3).

Após esta reação inflamatória não específica, as células dendríticas imaturas adquirem auto-antígenos, libertados pelos tecidos lesados, e dirigem-se aos gânglios linfáticos onde apresentam esses antígenos às células T *naive*. Há então uma diferenciação em células CD4 e CD8 específicas e produção de anticorpos por plasmócitos, que são dirigidos aos pulmões (3).

As características cardinais da DPOC são o aumento da produção de muco, hiperplasia epitelial e reparação anormal do tecido pulmonar, que conduz ao espessamento das vias aéreas de pequeno calibre, com perda do tecido elástico dessas estruturas. Estas características explicam a progressiva diminuição do FEV₁ e o esvaziamento pulmonar expiratório inadequado, com subsequente hiperinsuflação, bem como alterações nas trocas gasosas (1, 3).

1.1.5. Apresentação Clínica

O início da doença apresenta-se com dispneia de esforço, sensação de peso no peito, falta de ar ou respiração ofegante (21), tosse produtiva crónica e produção excessiva de muco. Estas

alterações desenvolvem-se lentamente e, normalmente, tornam-se aparentes entre os 40 e os 50 anos de idade (18). É comum haver uma alteração na forma de realizar as atividades de vida diárias. Atividades que requerem esforço significativo com os braços elevados ao nível ou acima dos ombros são de extrema dificuldade para estes doentes. Nos estadios avançados, os doentes manifestam dispneia nas atividades mais simples de vida diária (21). Uma variável mais grave de apresentação clínica diz respeito às exacerbações, ou seja, sérios episódios de dispneia, tosse e produção de muco durante alguns dias a semanas. Estes episódios são muito debilitantes e resultam na necessidade urgente de tratamento médico (18).

1.1.6. História Natural

A doença desenvolve-se normalmente durante a vida adulta e a maioria dos doentes apresenta dispneia, “*winter colds*” mais frequentes ou prolongadas e alguma restrição social, conscientemente, alguns anos antes de procurar ajuda médica (1).

Tipicamente, trata-se de um doente exposto aos fatores de risco acima destacados, acompanhado de história de exacerbações, mesmo que não identificadas como tal, e possíveis comorbidades, como comprometimento cardiovascular, malnutrição (que contribui para perda e disfunção de massa muscular e caquexia), osteoporose, anemia normocítica normocrómica, refluxo gastroesofágico, síndrome metabólica e diabetes, apneia do sono e depressão e ansiedade clínicas (1).

2. Objetivos da dissertação

- Compreender a fisiopatologia da DPOC;
- Compreender o processo de envelhecimento pulmonar e fatores de risco para o envelhecimento acelerado;
 - Compreender como o processo de envelhecimento está envolvido no declínio da função pulmonar e na inflamação da DPOC;
 - Identificar aplicações futuras na estratégia terapêutica da DPOC, analisando o seu avanço através de fármacos anti-envelhecimento que poderão constituir novas abordagens terapêuticas na DPOC.

3. Metodologia

Para a realização desta monografia, efetuou-se uma análise bibliográfica de um conjunto de artigos científicos e de revisão publicados na plataforma online *PubMed*. Os termos de pesquisa utilizados foram: “COPD pathophysiology”, “COPD treatment”, “Accelerated aging process”, “Inflammaging”, “COPD and accelerated aging”. Quanto à limitação imposta na pesquisa bibliográfica foi “last 10 years”, logo, abrangendo artigos entre 2009 e 2019. No entanto, a referência bibliográfica poderá conter artigos mais antigos que foram citados em outros mais recentes que, pela sua relevância, se decidiu utilizar como evidência científica.

De seguida, foram selecionados para análise todos os artigos cujo respetivo título se enquadrava no âmbito desta dissertação. Foram selecionados 46 artigos, dos quais 32 foram utilizados para a elaboração desta dissertação.

A pesquisa informática foi ainda suplementada pela pesquisa manual de alguns livros da especialidade e o manual GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), referência bibliográfica extremamente importante, que providencia uma revisão sem viés da evidência atual acerca da avaliação, diagnóstico e tratamento de doentes com DPOC.

4. Envelhecimento pulmonar e fatores de risco para o envelhecimento acelerado

O envelhecimento é um fenómeno complexo, heterogéneo e multifatorial, que resulta de várias interações entre os genes e o meio ambiente, responsável por alterações nos diversos sistemas do organismo. É definido como uma deterioração na homeostasia corporal, que resulta na acumulação de prejuízos moleculares (7). É, então, um dos principais fatores de risco para a maioria das doenças crónicas, uma vez que envolve uma degeneração progressiva dos tecidos que, por sua vez, exerce um impacto negativo nas estruturas e na função dos órgãos vitais, como no pulmão (22).

4.1. Alterações celulares no pulmão com o envelhecimento

Dada a quantidade de agressões às quais os pulmões estão expostos diariamente, é necessário que haja um bom processo de reparação tecidual destes à medida que envelhecemos. O excesso de agressões ou a incapacidade na reparação ao longo da vida pode levar à formação de cicatrizes e *remodeling*. Estes dois processos são orquestrados por células epiteliais, células do sistema imunológico, fibroblastos e células progenitoras (23).

O epitélio alveolar é formado por dois tipos de células epiteliais: tipo 1 e tipo 2. As células alveolares tipo 1 constituem 95% da superfície pulmonar. Estão intimamente ligadas ao sistema de capilares pulmonares, local onde se dão as trocas gasosas. As células alveolares tipo 2 são, muito provavelmente, progenitoras das células do tipo 1, bem como produtoras de surfactante (23).

Pequenas agressões no pulmão levam à destruição das células do tipo 1, com subsequente re-epitelização pelas células tipo 2 (23). Havendo permanência da agressão e replicação sucessiva destas células, observa-se um encurtamento dos telómeros dos seus cromossomas, de onde poderá resultar senescência celular ou morte por apoptose, e ainda um esgotamento das células progenitoras (22). Outro possível desfecho desta consecutiva replicação é um processo denominado de Stress do Retículo Endotelial (23). Este processo resulta num mau enovelamento proteico. Daí, o que se verifica é a acumulação de proteínas alteradas, visto que os principais sistemas envolvidos na sua degradação e remoção estão alterados: sistema de autofagia e sistema do proteossoma-ubiquitina (24).

No entanto, não existe evidência de que a produção de surfactante seja alterada com o envelhecimento (25).

Tanto o encurtamento dos telômeros como a senescência celular, a alteração dos sistemas de limpeza de proteínas e o esgotamento das células progenitoras são alterações a nível celular muito típicas de envelhecimento em todas as células do corpo (22).

Dado o aparato apoptótico nesta fase, há uma acumulação de células imunes no local, que podem estimular ainda mais a apoptose das células em *stress* ou desencadear uma resposta imunológica excessiva e aberrante, com a criação de um ambiente rico em citocinas. Este processo favorece a proliferação de fibroblastos e conseqüente fibrose e *remodeling*, o que reduz a elasticidade e destrói o delicado parênquima pulmonar (23).

Com o avançar da idade, parece haver uma maior tendência apoptótica das células epiteliais devido a uma alegada ativação basal do sistema imunológico, mesmo na ausência de insulto ou lesão. Este fenômeno é denominado pelo termo *Inflammaging*, e é marcado pela elevada concentração, tanto tecidual como circulante, de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos idosos. Mais especificamente, encontram-se aumentados os níveis de IL-1 β , de IL-6 e de TNF- α (26).

Este estado de inflamação basal leva à ativação de células inflamatórias locais. Estas geram um elevado *stress* oxidativo num local propenso a reações inflamatórias devido à alta concentração de oxigênio. Este *stress* é responsável por defeitos nas proteínas, nos lípidos e no ADN. Os defeitos observados no ADN são também considerados características típicas do envelhecimento (22). Para além destas alterações, o ambiente oxidativo pode levar a disfunções mitocondriais das células pulmonares que, por sua vez, irão agravar esse estado de *stress* oxidativo. As mitocôndrias são responsáveis pela homeostasia celular, sofrendo alterações no seu ADN com o envelhecimento (26).

Associado ao fenômeno de *Inflammaging* está uma resposta imunológica menos eficaz, conhecida como Imunossenescência. Estes dois processos estão intimamente relacionados, na medida em que a disrupção do equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios em prol dos primeiros leva a um nível basal de inflamação, o que limita as respostas imunes inata e adquirida perante um desafio imunológico. Associada a esta limitação do sistema imunológico, acredita-se que haja uma mudança com a idade na resposta à lesão, de tal modo que, mais tarde, a imunossenescência inicial resulta em resposta imune prolongada e inflamação crônica (26).

Sabe-se que tanto a resposta imunológica inata quanto a adquirida são de extrema importância na proteção do pulmão contra agressões externas. Mas também nestes processos existem alterações com a idade. Há alguns mecanismos que contribuem para esta situação, como por exemplo os recetores tipo Toll. Estes são moléculas de reconhecimento e ativação da resposta imune inata. Não há consenso quanto ao impacto da idade na expressão destes recetores, no entanto, é certo que existem alterações na sua sinalização e ativação relacionadas com o envelhecimento, o que contribui para uma incompetência no reconhecimento e erradicação do agente patogénico. Assim, verifica-se uma menor capacidade na fagocitose de agentes invasores (26).

Quanto ao funcionamento dos macrófagos, observa-se uma diminuição de liberação de oxigênio reativo e intermediários azotados, que afeta a citotoxicidade desses macrófagos e das células ativadas por estes a nível sistêmico. Por outro lado, estas células podem libertar substâncias imunossupressoras, particularmente prostaglandinas. Estas podem afetar a função das células dendríticas, bem como inibir diretamente as células T, mais suscetíveis a inibição em idosos quando comparadas com as de indivíduos mais jovens. As prostaglandinas suprimem a secreção de IL-12 e diminuem a expressão de moléculas de classe II do Complexo de Histocompatibilidade nas células apresentadoras de antígenos. Adicionalmente, macrófagos mais velhos não serão capazes de migrar para o local da infecção uma vez que a sua quimiotaxia a fatores derivados do complemento está prejudicada pelo envelhecimento. Estas alterações explicam a maior suscetibilidade dos indivíduos desta faixa etária a infecções de vários órgãos ou sistemas (26).

Também a resposta imunológica adquirida pode sofrer alterações com o envelhecimento. Sabe-se que as células dendríticas devem migrar dos locais de lesão e infecção para os gânglios linfáticos de modo a ativar células B e T aí presentes. Essa migração acontece graças à ligação da quimiocina ligante-21, localizada nos gânglios linfáticos e específica para o recetor de quimiocina tipo-7 presente na membrana das células dendríticas. Essa quimiocina ligante está diminuída nos indivíduos mais velhos (26).

Outra alteração importante é a substituição do tecido normal do Timo por gordura a partir dos 60 anos, alterando a produção de células T *naïve* (26).

4.2. Alterações pulmonares fisiológicas no envelhecimento

Sabe-se que os números máximos de alvéolos, ductos alveolares e segmentos capilares são atingidos na idade adulta. No entanto, alterações relacionadas com o envelhecimento diminuem a capacidade de um bom funcionamento deste sistema (23).

As alterações fisiológicas mais importantes associadas ao envelhecimento pulmonar são: diminuição da força de retração elástica do pulmão, diminuição da *compliance* da caixa torácica e diminuição na força dos músculos respiratórios (25).

Quanto a alterações na retração elástica, estas podem dever-se a alterações da superfície pulmonar ou alterações nas forças teciduais. Relativamente a alterações da superfície, não existe evidência que haja alguma alteração específica com o envelhecimento, nomeadamente na qualidade ou quantidade de surfactante produzido. No entanto, objetivam-se mudanças no parênquima pulmonar que levam à diminuição da retração elástica (25).

As alterações parenquimatosas incluem uma maior deposição de colagénio, com substituição do tecido elástico pulmonar por colagénio do tipo III, que resulta numa diminuição de calibre das vias aéreas. Verifica-se, também, um aumento do tamanho dos ductos alveolares com alargamento concomitante dos sacos alveolares, talvez por perda de pressão de retração por parte das fibras elásticas, bem como diminuição do seu número, sem se verificar destruição

da parede alveolar (23). Adicionalmente, observa-se uma perda de tecido que circunda as estruturas da via aérea (25).

Estas alterações levam a uma diminuição na retração elástica, aumento da *compliance* pulmonar e encerramento das vias aéreas de menor calibre (27).

De modo a impedir o colapso alveolar, dão-se alterações nos volumes pulmonares. A espirometria permite confirmar uma diminuição do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e da Capacidade Vital Forçada, como observado na figura 1, fazendo com que o Índice de *Tiffeneau* seja mais ou menos estável, e se verifique um aumento do Volume Residual e da Capacidade Residual Funcional, como mostra a figura 2. Estas alterações, por outro lado, levam à diminuição da concentração de oxigênio e manifestam a incapacidade em diminuir os valores de dióxido de carbono (28).

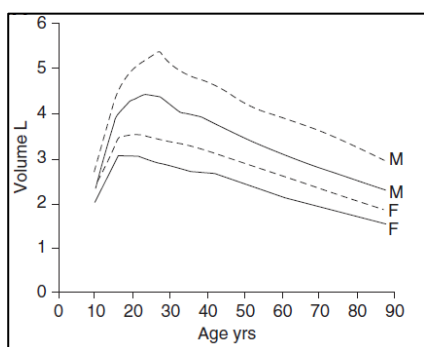


Figura 1 Alterações na função pulmonar ilustrada pelo FEV1 (linha contínua) e pela FVC (linha tracejada) com o envelhecimento. M: Homem; F: Mulher (22).

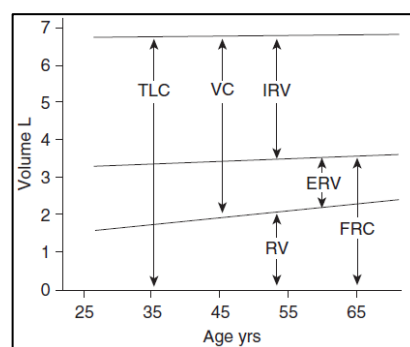


Figura 2 Evolução dos volumes pulmonares com o envelhecimento (22).

As alterações na caixa torácica devem-se a um estreitamento do espaço intervertebral com o envelhecimento, do qual resultam diferentes graus de cifose, muito característica nesta faixa etária. Esta curvatura diminui o espaço entre as costelas, resultando numa diminuição do tamanho da caixa torácica e alteração da biomecânica dos músculos interósseos (26), tornando a respiração mais ineficiente e penosa para o doente.

Para além dessa alteração na biomecânica dos músculos respiratórios, também a sua força está diminuída nas pessoas mais velhas, principalmente porque as reservas de adenosina trifosfato no interior das células musculares estão diminuídas, aumentando a dificuldade respiratória quando aumenta a demanda metabólica. Por outro lado, acredita-se que haja uma desorganização ao nível das fibras, assim como mudanças na sua fisiologia e no seu metabolismo. Esta dificuldade é agravada pela sarcopenia, muito prevalente nos doentes geriátricos, o que diminui, ainda mais, a força muscular (26).

Outra alteração fisiológica do envelhecimento relaciona-se com a limpeza do muco dos pulmões. Esta está alterada por diminuição da eficácia do mecanismo da tosse e na habilidade do epitélio mucociliado especializado cumprir a sua função, possivelmente pela redução da frequência de batimento dos cílios com a idade (26). Essas alterações também poderão ser devidas a alterações do sistema nervoso, normais do envelhecimento, que tornam o reflexo de

tosse anormal. Assim, o sistema nervoso central, que controla a respiração, e os nervos periféricos da via aérea, que desencadeiam a tosse, não são sensíveis o suficiente a partículas estranhas, como o fumo do tabaco e microrganismos (29).

5. Relação entre Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Envelhecimento Acelerado

A inclusão de uma doença ou condição entre as que causam envelhecimento acelerado é justificada pela emergência de fenótipos típicos deste, numa fase precoce da vida de um indivíduo. Estes fenótipos podem incluir características clínicas visíveis, características funcionais e características biológicas. Também a diminuição na esperança média de vida é, normalmente, considerada evidência do envelhecimento acelerado (30).

Ainda não é clara a forma como o envelhecimento está envolvido no declínio da função pulmonar e na inflamação presentes na DPOC. No entanto, é evidente uma miríade de semelhanças entre o pulmão de um indivíduo idoso e de um doente com doença pulmonar obstrutiva crónica (9).

É considerado um paradigma que a função pulmonar diminui mais rapidamente num pulmão com DPOC do que num pulmão que envelhece normalmente. Existem curvas que relacionam a função pulmonar dos pulmões com doença obstrutiva crónica com a idade, e estas demonstram um movimento para a esquerda dessa linha de relação, como mostrado na figura 3 (9).

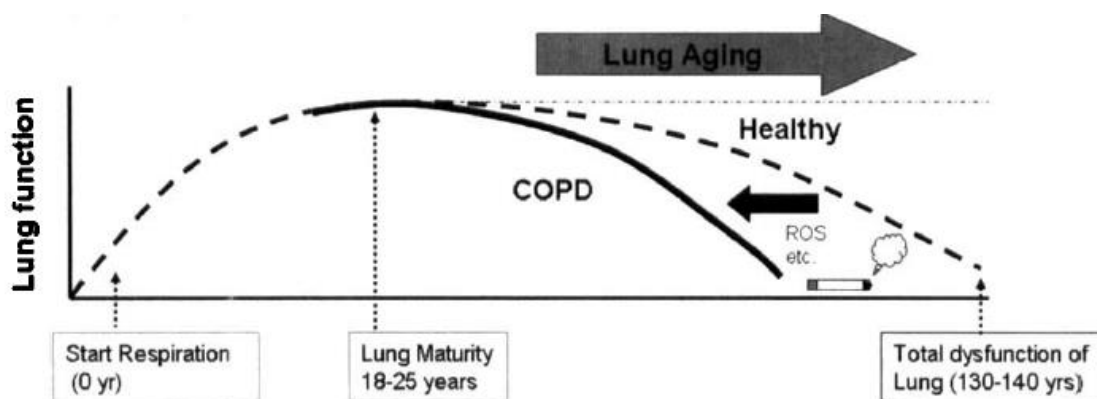


Figura 3 Hipótese de desenvolvimento de DPOC tendo por base um envelhecimento acelerado do pulmão (9).

Desta forma, é proposto que esta doença possa ser um dos processos por detrás do envelhecimento acelerado do pulmão, resultante da falha na manutenção e reparação das células pulmonares, devido a lesão contínua deste órgão por fumo de cigarro, partículas tóxicas dispersas no ar e poluentes (9).

O pulmão é um órgão particularmente vulnerável a lesão que advém do *stress* oxidativo externo devido, em parte, à sua estrutura anatómica. Por outro lado, é constantemente exposto a *stress* oxidativo interno gerado pela respiração mitocondrial e pelas respostas inflamatórias a infeções víricas e bacterianas (11). A evidência científica acredita que o *stress* oxidativo seja

dos principais responsáveis para o desenvolvimento da DPOC, e que as espécies reativas de oxigênio causem grandes alterações deletérias, denominadas por envelhecimento ou senescência (9)

A DPOC é caracterizada por uma resposta inflamatória anormal e persistente a estímulos ambientais nocivos (9). Verifica-se um aumento dependente da idade das células T CD8+ que exerce um feedback negativo nas células CD4+, do que resulta um declínio na resposta imune adaptativa. Como forma de compensar esta diminuição da função imunológica, verifica-se um aumento paradoxal da resposta inata, do que resulta um estado pró-inflamatório (7), com produção excessiva de várias citocinas, como IL-6, IL-8 e TNF- α (9).

Nos pulmões destes doentes, os macrófagos alveolares são, habitualmente, mais ativados e libertam quantidades de espécies reativas de oxigênio mais elevadas do que o normal. Da mesma forma, os neutrófilos circulantes no sangue periférico também libertam maiores quantidades destas espécies reativas, particularmente durante exacerbações (11). Por antítese, há uma diminuição da atividade das enzimas antioxidantes. Aparentemente, a capacidade antioxidante total bem como a produção de moléculas antioxidantes nos doentes com DPOC estarão reduzidas (9), redução essa comprovada por uma concentração de antioxidantes endógenos diminuída no lavado broncoalveolar nestes doentes (11).

O fumo do tabaco é dos poluentes ambientais que causa maior lesão do ADN (31) por via do *stress* oxidativo (22). Também o *stress* oxidativo induz um encurtamento dos telómeros, previamente debilitados pela grande demanda replicativa das células em ambiente de constante inflamação (32), na medida em que altera a atividade da telomerase, enzima responsável pela preservação destas estruturas (22). Estas alterações são observadas nas células do parênquima pulmonar, endoteliais e do músculo liso, fibroblastos, e ainda nos leucócitos circulantes de doentes com DPOC (3). Há uma proporcionalidade direta entre estas alterações e a severidade da doença e o Índice de Carga Tabágica (32). Caso a lesão do ADN não seja reparada e haja uma contínua destruição dos telómeros, as células envolvidas poderão evoluir para apoptose, senescência celular, respostas pró-inflamatórias ou oncogénese (31).

Outra consequência do *stress* oxidativo que causa senescência celular relaciona-se com as proteínas celulares, mais precisamente com a perda de função das vias ubiquitina-proteossoma e autofagia lisossomal, responsáveis pela degradação proteica. A atividade do sistema ubiquitina-proteossoma está diminuído nos doentes com doença obstrutiva crónica e está diretamente relacionado com a função pulmonar. Por outro lado, os macrófagos alveolares de fumadores mostraram ter uma autofagia defeituosa que poderá contribuir para a acumulação proteica, disfunção mitocondrial e remoção ineficaz de bactérias. Há evidência adicional de aumento paradoxal da autofagia em doentes com enfisema que poderá contribuir para a destruição alveolar (22).

Tal como em outras doenças relacionadas com a idade, existe uma exaustão das células progenitoras endógenas necessárias à diferenciação do epitélio pulmonar devido a lesões contínuas e repetitivas nestes doentes, mostrando evidências de dano do ADN e senescência, ou seja, apresentado capacidade regenerativa diminuída (22).

Todas as alterações celulares descritas anteriormente (como a lesão do ADN, o encurtamento dos telómeros, alterações na homeostase das proteínas e exaustão das células progenitoras) são observadas tanto na DPOC como no Envelhecimento, mostrando uma relação estreita entre estas duas entidades.

Este misto de eventos leva a que se verifique uma hipersecreção de muco, *remodeling* e estreitamento das pequenas vias aéreas, bem como destruição do parênquima pulmonar na DPOC (3). Estas alterações estruturais estão na base das alterações funcionais idênticas nos dois processos. Tal como no pulmão envelhecido, também na DPOC há uma diminuição da Capacidade Vital Forçada, sem alterações na Capacidade Pulmonar Total (9). Aprecia-se também uma diminuição do Volume Pulmonar Expirado no primeiro segundo e consequente diminuição do Índice de *Tiffeneau*, caracterização específica para o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva. Por fim, há aumento no Volume Residual, o que demonstra uma hiperinsuflação pulmonar (3).

6. Novas abordagens Terapêuticas

O aumento da produção de radicais livres derivados do oxigénio e a diminuição da capacidade antioxidante são a principal força motriz para a inflamação relacionada com o envelhecimento, uma vez que ativam fatores de transcrição, como a proteína-ativadora (AP)-1 e o fator nuclear-kB (NF-kB), responsáveis pela ativação de vários genes que codificam moléculas inflamatórias (7).

Atendendo ao papel que o *stress* oxidativo exerce sobre os mecanismos patogénicos na DPOC, acredita-se que o alvo terapêutico que poderá ter algum efeito no processo patológico subjacente seja atingido tanto através da diminuição da produção de oxidantes, como através da administração de antioxidantes (13). É aqui que poderão entrar também os Geroprotetores como terapêuticas que atuam sobre a principal causa do envelhecimento e de doenças com ele relacionadas, como a DPOC, atrasando esse processo (7).

6.1. Glutathiona e análogos de superóxido dismutase

A proteção antioxidante dos tecidos e do trato respiratório é conseguida, principalmente, pela glutathiona (GSH). Através da sua transformação da forma reduzida para a forma oxidada e da estimulação de algumas enzimas, como desidrogenase aldeído e superóxido dismutase, esta exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórias muito potentes. Pode ser encontrada nas mitocôndrias das células e tem o papel de neutralizar a produção endógena de espécies reativas de oxigénio. A exposição do epitélio pulmonar de indivíduos saudáveis ao *stress* oxidativo estimula a expressão e a atividade da enzima responsável pela síntese de GSH, a Ligase Glutamilcisteína, aumentando a sua concentração na célula (12).

Nos macrófagos alveolares dos fumadores e de doentes com DPOC, a GSH está diminuída. Contrariamente, a expressão do Fator Transformador de Crescimento-b (TGF-b), responsável pela inibição de moléculas neutralizadoras de espécies reativas de oxigénio como a Enzima Catalase Antioxidante e a Superóxido Dismutase 2 (SOD 2), está aumentada (11).

Com o desenvolvimento de GSH e análogos de superóxido dismutase poder-se-á intervir nestas alterações fisiopatológicas. No entanto, estudos futuros são necessários (9).

6.2. N-acetil-L-cisteína (NAC)

Este é um agente mucolítico que reduz a viscosidade do muco, melhorando a limpeza por parte do epitélio mucociliado, num processo ainda pouco esclarecido (13). Outro possível benefício advém do grupo tiol livre na NAC, com capacidade para interagir com as espécies reativas de oxigénio residuais, com subsequente formação de componentes intermediários e neutralização desses agentes oxidativos (12).

No entanto, o principal uso deste composto é como precursor de GSH. Quando administrada oralmente, a NAC é desacetilada em cisteína no trato gastrointestinal. A quantidade de cisteína é um fator fundamental na produção de GSH. Se aumenta a concentração de cisteína, aumenta a concentração de GSH reduzida no plasma e na via aérea, como objetivável pelo aumento da concentração desta no lavado broncoalveolar após a administração de NAC. A administração direta de cisteína não é possível devido à sua baixa absorção intestinal e rápido metabolismo no fígado (12).

Apesar destes aparentes benefícios, a NAC não mostra ser muito potente e poderá não ser suficiente para reduzir o *stress* oxidativo nos pulmões de um doente com DPOC (9).

6.3. Ativadores de NRF-2

Os doentes com DPOC apresentam uma diminuição na expressão do Fator Nuclear tipo Eritróide tipo 2 (NRF-2). Em resposta ao *stress* oxidativo, esta molécula, presente no citoplasma, destaca-se da sua subunidade inibitória citoplasmática, e transloca-se para o núcleo onde se liga aos seus genes alvo, que controlam a produção de quase todos os antioxidantes celulares e enzimas desintoxicantes (13).

Este fator de transcrição está relacionado com a Histona Deacetilase (HDAC) de duas formas. Na primeira, acredita-se que a HDAC deacetila proteínas, incluindo fatores de transcrição. Na segunda, a estimulação que o NRF-2 exerce sobre a HDAC influencia a resposta inflamatória através da participação desta última na deacetilação de histonas, com consequente indução de uma condensação da cromatina e repressão transcricional de moléculas inflamatórias. Adicionalmente, sabe-se que a HDAC2 está substancialmente reduzida nos macrófagos alveolares e no parênquima pulmonar periférico dos doentes com DPOC, e que a perda desta enzima específica causa resistência aos corticoides na DPOC e amplifica a resposta inflamatória (14). Também foi demonstrado um aumento da expressão de IL-8, concomitante com a diminuição da atividade de HDAC (15).

A evidência científica sugere, assim, que os ativadores de NRF-2, como o sulforafano presente nos brócolos, podem levar ao aumento da atividade da HDAC2, e consequente restauração da responsividade aos glicocorticóides pelos macrófagos alveolares em doentes com DPOC (14).

Este achado poderá ser de extrema importância em terapêuticas futuras.

6.4. Resveratrol

Esta substância é mais comumente encontrada no vinho tinto e nos frutos vermelhos (9). A sua importância enquanto geroprotetor advém da sua função como ativador de SIRT, e portanto, como inibidor indireto da produção de metaloproteinase de matriz (MMP)-9 (15).

Sirtuínas (SIRT) são moléculas anti-idade que controlam a resistência ao *stress* oxidativo, a reparação de ADN, o metabolismo e a inflamação (9). Existem sete formas de SIRT que diferem na sua localização subcelular, na distribuição tecidual e nos seus substratos

proteicos. Tal como as HDAC, as histonas são substratos das SIRT e, portanto, também influenciam a transcrição genética (15).

Sob o efeito do *stress* oxidativo, observa-se uma diminuição de SIRT e um consequente aumento da concentração de MMP-9, e sabe-se que a ativação de SIRT inibe o aumento da MMP-9. Esta última é importante neste contexto na medida em que é responsável pela quebra da matriz extracelular em vários processos patológicos, e a sua expressão inapropriada poderá ser um dos responsáveis pela fisiopatologia da DPOC (15).

Assim, o resveratrol poderá ser utilizado como inibidor da destruição de matriz extracelular na DPOC (15).

Adicionalmente, descobriu-se que o resveratrol ativa a 5' AMP- proteína cinase ativada (AMPK), que, para além da função de regular a homeostasia energética da célula, também ativa as SIRT, através do aumento nos níveis de NAD⁺, resultando na deacetilação e modulação da atividade dessas. Assim, o Resveratrol será também um geroprotetor pela sua ação sobre o eixo AMPK-SIRT (29).

Em 2009, foi confirmada a existência de um ativador de SIRT 700 vezes mais potente do que o resveratrol: SRT2172. Este provou restaurar a atividade de SIRT e diminuir a expressão de MMP-9, quando administrado por via intranasal, após exposição ao fumo do tabaco. Os seus efeitos passaram pela inibição da acumulação de neutrófilos no pulmão e pela restauração da tolerância ao exercício e da saturação de oxigénio (15). Mais estudos serão necessários para confirmar os seus benefícios.

6.5. Teofilina

Este fármaco tem sido utilizado, desde sempre, como um broncodilatador, mas, mais recentemente, tem mostrado benefícios anti-inflamatórios e de intensificação das ações dos corticosteroides, quando administrado em baixa dose. Na mesma dose, têm-se notado efeitos inibitórios no metabolismo do fosfoinositídeo e na atividade da PI3K (16).

O PI3K exerce efeitos sobre a ativação e movimento direcional de neutrófilos e é responsável pela criação de segundos mensageiros relacionados com vias de sinalização inflamatórias intracelulares. Esta molécula, ativada excessivamente em doentes com DPOC e em condições de *stress* oxidativo, reduz a atividade de HDAC2, resultando também em resistência aos corticosteroides (16).

Atualmente, sabe-se que uma baixa dose de Teofilina restaura a sensibilidade aos corticoides, intensificando a atividade de HDAC2 através da inibição da PI3K, catalisada pelo *stress* oxidativo, sem influenciar, no entanto, o metabolismo das prostaglandinas ou da adenosina (16).

6.6. Melatonina

Esta é uma hormona que, para além da sua função na sincronização do ciclo circadiano, demonstra ter uma atividade antioxidante pela sua capacidade de neutralização de radicais livres e aumento das atividades das enzimas antioxidantes. Esta capacidade é ainda mais importante na medida em que esta molécula tem a capacidade de atravessar todas as barreiras fisiológicas do corpo humano (8).

A evidência científica revela que o uso desta hormona em doentes com DPOC durante dois meses diminui o *stress* oxidativo, objetivável pelos níveis de 8-isoprostano no ar expirado, considerado o melhor biomarcador deste *stress*. Funcionalmente, a melatonina mostrou exercer uma diminuição na severidade da dispneia, pelo que poderá ter um efeito benéfico na progressão da doença, embora não se tenham verificado alterações na função pulmonar ou na capacidade funcional (8).

Por outro lado, esta também poderá ser responsável pela diminuição na produção de IL-8, não sendo claro o processo fisiológico subjacente (8).

Por último, outro benefício do uso desta substância assenta na melhoria do sono dos doentes com DPOC, que apresentam, muito frequentemente, patologia com ele relacionada (8).

7. Conclusão

A fisiologia da DPOC, apesar de ainda pouco conhecida, deve-se, principalmente, à inflamação pulmonar que decorre da exposição a gases tóxicos, sendo o gás, e também o fator de risco, mais importante atualmente o fumo do tabaco. Esta exposição atrai ao pulmão várias células inflamatórias que aí irão produzir uma miríade de citocinas, funcionando como feedback positivo para a atração de mais células. Na medida em que esta exposição não é retirada, também a inflamação não cede, criando um ambiente inflamatório crônico (3).

Tendo em conta este aparato inflamatório, as células inflamatórias produzem grandes quantidades de ROS, substâncias muito importantes na fisiopatologia da DPOC. Estas, na ausência de neutralização por substâncias antioxidantes, degradam o parênquima pulmonar que desencadeia uma produção de matriz extracelular. Este processo é responsável pela fibrose e *remodeling* pulmonares. Daqui surge o estreitamento das vias aéreas de menor calibre que, associado à destruição do parênquima, leva a hiperinsuflação característica (3).

De modo semelhante, o envelhecimento resulta de um processo longo de inflamação crônica, proveniente do *stress* oxidativo externo e interno (11). As alterações parenquimatosas no pulmão envelhecido incluem uma maior deposição de colagénio, com substituição do tecido elástico pulmonar por colagénio do tipo III, que resulta numa diminuição de calibre das vias aéreas. Verifica-se, também, um aumento do tamanho dos ductos alveolares, com alargamento concomitante dos sacos alveolares (23). Este estado de inflamação basal leva à ativação de células inflamatórias locais, que geram um elevado *stress* oxidativo, responsável por defeitos nas proteínas, nos lípidos e no ADN (22).

Estas alterações levam a uma diminuição na retração elástica, aumento da *compliance* pulmonar e encerramento das vias aéreas de menor calibre (23). A espirometria permite confirmar um aumento do Volume Residual e da Capacidade Residual Funcional, e uma diminuição do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo e da Capacidade Vital Forçada (28).

Também na DPOC há uma diminuição da Capacidade Vital, sem alterações na Capacidade Pulmonar Total (9). Aprecia-se, também, uma diminuição do Volume Pulmonar Expirado no primeiro segundo e conseqüente diminuição do Índice de *Tiffeneau*, caracterização específica para o diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva. Por fim, há aumento no Volume Residual, o que demonstra uma hiperinsuflação pulmonar (3).

Desta forma, pode concluir-se que existe uma relação tanto na fisiopatologia como na apresentação funcional destes dois processos, podendo afirmar-se que a DPOC é uma doença de envelhecimento acelerado.

Já foram identificados alguns Geroprotetores e estes podem representar apenas o ponto de partida na descoberta de terapias seguras e ainda mais eficazes. De entre todos os estudados, os que revelaram uma maior eficácia foram a Glutaciona exógena e análogos de Superóxido Dismutase, que apresentaram proteção antioxidante dos tecidos e do trato

respiratório pela neutralização de ROS (11); a N-acetil-L-cisteína, que também neutraliza ROS, mas menos potente do que a Glutathione (12); Ativadores de NFR-2 como o Sulforafano, pela produção de quase todos os antioxidantes celulares e enzimas desintoxicantes (13), bem como a restauração da sensibilidade aos glicocorticóides (14); o Resveratrol, enquanto inibidor da degradação do parênquima pulmonar (15); a Teofilina, na restauração da sensibilidade aos glicocorticóides (16); e, por último, a melatonina, pela sua capacidade de redução da dispneia (8).

Referências Bibliográficas

1. (GOLD) GfCOLD. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Healthcar2018.
2. Hogg JC, Timens W. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4(1):435-59.
3. Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2012;379:1331-51.
4. Diab N, Gershon AS, Sin DD, Tan WC, Bourbeau J, Boulet L-P, et al. Under-diagnosis and Over-diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;0(ja):null.
5. Han MK, Postma D, Mannino DM, Giardino ND, Buist S, Curtis JL, et al. Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(12):1179-84.
6. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases *Journals of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES*. 2014;69:54-59.
7. Kazuhiro I, Thomas C, Nicolas M. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *International Journal of COPD*. 2012;7:641–52.
8. de Matos Cavalcante AG, de Bruin PF, de Bruin VM, Nunes DM, Pereira ED, Cavalcante MM, et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pineal Res*. 2012;53(3):238-44.
9. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest*. 2009;135(1):173-80.
10. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
11. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest*. 2013;144(1):266-73.
12. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2016;11(1):8.
13. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):256-65.
14. Malhotra D, Thimmulappa RK, Mercado N, Ito K, Kombairaju P, Kumar S, et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticosteroid sensitivity in macrophages from COPD patients. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4289-302.
15. Nakamaru Y, Vuppusetty C, Wada H, Milne JC, Ito M, Rossios C, et al. A protein deacetylase SIRT1 is a negative regulator of metalloproteinase-9. *Faseb j*. 2009;23(9):2810-9.
16. To Y, Ito K, Kizawa Y, Failla M, Ito M, Kusama T, et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase-delta with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):897-904.

17. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD. *The Lancet*. 2007;370:741-7 50.
18. Organization WH. Chronic respiratory diseases 2018 [Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>].
19. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):1165-85.
20. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in Never Smokers - Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *CHEST*. 2011;139(4):752-63.
21. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. New York 2015.
22. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 5:S429-s37.
23. Bowdish DME. The Aging Lung: Is Lung Health Good Health for Older Adults? *Chest*. 2019;155(2):391-400.
24. Torres-Gonzalez E, Bueno M, Tanaka A, Krug LT, Cheng DS, Polosukhin VV, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in age-related susceptibility to lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(6):748-56.
25. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*. 1999;13(1):197-205.
26. Lowery EM, Brubaker AL, Kuhlmann E, Kovacs EJ. The aging lung. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1489-96.
27. Garcia-Rio F, Dorgham A, Pino JM, Villasante C, Garcia-Quero C, Alvarez-Sala R. Lung volume reference values for women and men 65 to 85 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(11):1083-91.
28. Ortega-Martinez M, Rodriguez-Flores LE, Ancer-Arellano A, Cerda-Flores RM, de-la-Garza-Gonzalez C, Ancer-Rodriguez J, et al. Analysis of Cell Turnover in the Bronchiolar Epithelium Through the Normal Aging Process. *Lung*. 2016;194(4):581-7.
29. Ito K, Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp Gerontol*. 2014;59:21-7.
30. Margolick JB, Ferrucci L. Accelerating aging research: how can we measure the rate of biologic aging? *Exp Gerontol*. 2015;64:78-80.
31. Aoshiba K, Zhou F, Tsuji T, Nagai A. DNA damage as a molecular link in the pathogenesis of COPD in smokers. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1368-76.
32. Meiners S, Eickelberg O, Konigshoff M. Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J*. 2015;45(3):807-27.

Anexos

Anexo 1

