

# Envolvimento do tabagismo e apoptose na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica

## *Involvement of smoking and apoptosis in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*

Osneri Jacobsen<sup>1</sup>, Carla Malaguti<sup>2</sup>, José Antônio Silva Júnior<sup>3</sup>, Jorge Willian Leandro Nascimento<sup>4</sup>

### RESUMO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e destruição progressiva do parênquima pulmonar. Esse processo tem como principal fator desencadeante e perpetuante o uso do tabaco. Após a deflagração do início da doença, diversos mecanismos estão envolvidos no seu desenvolvimento; i.e, células inflamatórias nos pulmões (conduzindo à inflamação das vias aéreas), desequilíbrio protease/antiprotease (resultando na destruição do parênquima pulmonar) e elevação do estresse oxidativo. É crescente o número de estudos sugerindo que a apoptose celular tem papel crucial na patogênese da DPOC. Este artigo objetiva revisar o envolvimento do tabagismo e da apoptose na patogênese da DPOC e suas interações com outros fatores que a determinam. Os pacientes com DPOC, mesmo após cessar o tabagismo, continuam a desenvolver ciclo de inflamação com níveis elevados de apoptose, o que parece conduzir ao declínio da função pulmonar e muscular periférica. A compreensão desses mecanismos pode ser um caminho para traçar novas estratégias terapêuticas para o manejo da DPOC.

**Palavras-chave:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Tabagismo; Apoptose; Enfisema

### ABSTRACT

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by chronic airway inflammation and progressive destruction of lung parenchyma. The main triggering and perpetuating factor of this process is the use of tobacco. After the outbreak of the beginning of the disease, several mechanisms are involved in its development, eg. inflammatory cells in the lungs (leading to inflammation of the airways), protease/antiprotease imbalance (resulting in the destruction of lung parenchyma) and oxidative stress increase. A growing number of studies suggests that cellular apoptosis plays a crucial role in the pathogenesis of COPD. This paper aims at reviewing the involvement of smoking and apoptosis in the pathogenesis of COPD, besides its interactions with other factors that determine it. Patients with COPD, even after quitting smoking, continue to develop cycle of inflammation with high levels of apoptosis, which seems to lead to a decline of the pulmonary and peripheral muscle function. Understanding these mechanisms may be a way to establish new therapeutic strategies for management of COPD.*

**Key words:** Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Smoking; Apoptosis; Emphysema

<sup>1</sup> Mestranda em Ciências da Reabilitação – Universidade Nove de Julho-UNINOVE. São Paulo, SP – Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Ciências – Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. São Paulo, SP – Brasil.

<sup>3</sup> Doutor em Ciências Biológicas - Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP. São Paulo, SP – Brasil.

<sup>4</sup> Doutor em Farmaco e Medicamentos – Universidade de São Paulo-USP. São Paulo, SP – Brasil.

Recebido em: 03/08/2009

Aprovado em: 30/06/2010

#### Instituição:

Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação – Universidade Nove de Julho  
Avenida: Francisco Matarazzo, 612  
Bairro: Água Branca  
CEP: 05001-100  
São Paulo, SP – Brasil

#### Endereço para correspondência:

Jorge Willian Leandro Nascimento  
Avenida: Francisco Matarazzo, 612  
Bairro: Água Branca  
CEP: 05001-100  
São Paulo, SP – Brasil  
Email: jorgewillian@uninove.br

## INTRODUÇÃO

O tabagismo e suas consequências constituem dos principais problemas de saúde pública mundial. O consumo do tabaco, apesar de evitável, constitui-se em fator de risco de várias doenças, como o câncer e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com impacto na mortalidade estimado em milhões de pessoas por ano.<sup>1</sup>

O cigarro de tabaco contém mistura de mais de 4.800 componentes, incluindo carcinógenos, oxidantes e aldeídos, todos capazes de promover inflamação e lesão celular. Os oxidantes constituem os principais determinantes da injúria celular induzida pelo cigarro. Existem em cada tragada cerca de 10<sup>17</sup> moléculas oxidantes, entretanto, a natureza do mecanismo da indução de dano e morte celular ainda não está bem definida.<sup>2,3</sup>

O consumo do tabaco é antigo, entretanto, são recentes as investigações e/ou associações de seu efeito com doenças como a DPOC, ocorrendo aspectos multifatoriais em sua patogênese, os quais envolvem processo inflamatório exacerbado, estresse oxidativo e dano tecidual.<sup>4,5</sup>

No pulmão, o cigarro tem sido associado a vários danos do epitélio alveolar, especialmente como indução de supressão da proliferação celular, aumento da descamação de células e alteração da produção de surfactante.<sup>3</sup>

A apoptose constitui distúrbio que ocorre na DPOC, assim como em outras doenças associadas ao cigarro. E quando normalmente regulada, contribui para a renovação e o equilíbrio dos tecidos, mas quando alterada promove destruição tecidual.<sup>6</sup>

Os recursos terapêuticos para a abordagem da DPOC ainda são escassos, devido, principalmente, à complexidade de fatores envolvidos em seu processo patogênico, tendo muitas das recentes linhas de investigação sugerido estratégias de intervenção baseadas, ao menos em parte, no mecanismo de apoptose celular.<sup>7</sup>

Neste sentido, a compreensão dos mecanismos que desencadeiam ou aceleram o processo apoptótico pode colaborar para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas da DPOC.<sup>6</sup>

## TABAGISMO

O tabagismo associa-se à origem de muitas doenças, principalmente as que são ligadas ao sistema

respiratório. É considerado como doença pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo passível de prevenção e tratamento, responsável por uma das principais causas de morte por câncer ou por doenças crônicas como a arteriosclerose, enfisema ou asma.<sup>8</sup> São atribuídas ao tabaco mais de 20 doenças fatais ou incapacitantes.<sup>9</sup> A OMS considera que as doenças tabaco-relacionadas constituem a maior e única causa evitável de morte no mundo, hoje, de cerca de 54 milhões de pessoas por ano, numa média de uma em cada seis segundos.<sup>10</sup> O número total de morte causada por consumo de tabaco é mais alto que a soma de mortes por tuberculose, vírus da imunodeficiência adquirida/síndrome de imunodeficiência adquirida e malária.<sup>1</sup> Estima-se que 500 milhões de pessoas vivas correm o risco de morrer em consequência do uso do tabaco.<sup>10</sup>

Nenhuma outra droga é administrada tão frequentemente e por tão longo período de tempo<sup>11</sup>. E se tivesse sido descoberto recentemente, sua produção e venda seriam ilegais, como acontece com outras drogas.<sup>12</sup> Em 1988, o Ministério da Saúde dos Estados Unidos publicou amplo relatório sobre estudos que comprovaram a capacidade do cigarro em causar dependência, o que levou a comunidade científica mundial a reconhecer o tabagismo como dependência química. Em 1993, a OMS passou a incluir o tabagismo no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas<sup>12</sup> e pouco depois foi incluído na classificação internacional de doenças (CID) sob a sigla F19.2.<sup>13</sup>

A síndrome tabaco-dependência é dos principais fatores determinantes das duas maiores causas de morte por doenças no mundo e no Brasil: doenças cardiovasculares e câncer. As doenças principais causadas por tabaco e fumaça de tabaco incluem câncer do pulmão, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, complicações de gravidez e doenças das vias respiratórias em crianças.<sup>14</sup> É importante enfatizar que 90% dos casos de câncer de pulmão ocorrem em fumantes, o que mostra a forte associação dessa doença com o tabagismo.<sup>12,15</sup>

Representa fator agravante o efeito que a fumaça lançada no ambiente ocasiona na saúde de quem, por força do convívio profissional, social ou pessoal, a inala de modo constante (“fumante passivo”).<sup>12,16</sup> A fumaça que se produz ao fumar é dividida em corrente primária – inalada e depois expelida pelo fumante – e secundária – gerada pela queima dos produtos dos cigarros. A concentração de carcinógenos difere

nos dois grupos, sendo maior na corrente secundária.<sup>16,17</sup> A inalação passiva da fumaça expelida aumenta em 30% o risco de câncer e 24% de doenças cardiovasculares, entre outros distúrbios.<sup>15,18</sup> É atualmente considerado a terceira causa de morte evitável nos países desenvolvidos, ficando atrás apenas do tabagismo ativo e do etilismo.<sup>18</sup>

A fumaça domiciliar, sendo o mais comum poluidor do ar doméstico, está associada a vários desfechos desfavoráveis à saúde infantil.<sup>19</sup> A exposição à fumaça secundária aumenta a incidência de pneumonia, otite média, asma e outras condições pediátricas de curta ou longa duração.<sup>20</sup> O cigarro é ainda fator de risco de câncer oral, doença periodontal e defeitos congênitos de filhos de mães que fumaram durante a gravidez.<sup>21</sup> Seus efeitos deletérios produzidos são mais graves quanto maior a carga a que uma pessoa é exposta.<sup>19,22</sup>

Os compostos oriundos da inalação da fumaça do cigarro chegam à circulação sistêmica com consequências em vários órgãos e sistemas, resultando num processo inflamatório sistêmico.<sup>23</sup> O grau de risco está associado ao número de cigarros fumados e ao consumo cumulativo<sup>8</sup>, ou seja, mais consumo ou mais tempo de hábito, numa relação dose-dependente e tempo.<sup>15,24</sup>

A ligação do monóxido de carbono, proveniente do tabaco, com a hemoglobina causa redução na capacidade do sangue de transportar oxigênio. Como consequência, há redução da oferta de oxigênio aos tecidos, refletindo sobrecarga cardiovascular, lactacidemia precoce, intolerância ao esforço e fadiga muscular.<sup>25</sup>

O tabagismo é também a maior causa de desordens cardiovasculares, incluindo doença arterial coronária e doença arterial periférica. O processo inflamatório induzido pelo cigarro e outros fatores de risco como dislipidemia causa injúria vascular endotelial por intermédio do estresse oxidativo e um círculo vicioso que resulta em aterosclerose. São também relacionados ao tabagismo o desencadeamento de alterações em lipídeos e proteínas, o que aumenta a atividade pró-trombótica.<sup>26</sup>

A DPOC com etiopatogenia de 85% atribuída ao cigarro constitui uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo.<sup>27,28</sup> É responsável pela sexta causa de morte no mundo, sendo preditos aumentos adicionais na prevalência e mortalidade da doença nas próximas décadas, sendo um dos principais problemas de saúde pública mundial.<sup>27,29</sup> Constitui doença grave, que faz com que cerca de 40 a 70% dos doentes morram até cinco anos após o seu diagnóstico.<sup>23</sup>

## DPOC

A DPOC é doença heterogênea causada pela interação de suscetibilidade genética e influências ambientais.<sup>30</sup> Abrange duas enfermidades que têm, em comum, a restrição do fluxo aéreo, seja pelo estreitamento das vias aéreas ou perda da capacidade elástica do pulmão, como ocorre na bronquite crônica e no enfisema, respectivamente.<sup>31,32</sup> Apresenta adicionalmente inflamação crônica nas pequenas vias aéreas (bronquíolos), fibrose e consequente estreitamento associado à hipersecreção de muco.<sup>33</sup> A principal característica funcional ventilatório-pulmonar consiste na queda acelerada e, na maioria dos casos, irreversível do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>).<sup>28</sup>

Embora seja estabelecido que o tabagismo constitui o maior fator etiológico, o ar poluído, infecções respiratórias infantis e doenças ocupacionais (particularmente exposição crônica à fumaça oriunda da queima de biomassa) são também fatores de risco.<sup>31,33</sup>

Na DPOC, o processo desencadeado pela fumaça causa afluxo para o pulmão de células inflamatórias que, junto com células locais, sintetizam e liberam mediadores químicos pró-inflamatórios. Além disso, em resposta à agressão, são ativados mecanismos de reparo alterados por produtos derivados da queima do tabaco.<sup>34,35</sup> Esse processo inflamatório crônico das vias aéreas (grandes e pequenas) e do parênquima pulmonar reflete o desequilíbrio entre os fatores protetores, que promovem a resolução do processo, e os agressores e de amplificação da resposta pró-inflamatória, resultando num processo cicatricial com perda de unidades alveolares funcionais. Essa disfunção resulta na falência respiratória crônica, evidenciada pelos baixos níveis de oxigênio no sangue (hipoxemia), pelos elevados níveis de dióxido de carbono (hipercapnia, acidose respiratória crônica), dispneia importante e, eventualmente, morte.<sup>33</sup>

De modo ainda não esclarecido, o processo inflamatório na DPOC tem mecanismos perpetuantes, uma vez que, mesmo cessado o fator causal (fumo, por exemplo), o processo inflamatório permanece, particularmente na doença avançada.<sup>36,37</sup> Em outros termos, a limitação ao fluxo aéreo não é totalmente reversível, mesmo abandonando o tabagismo.<sup>4,28</sup>

A DPOC, apesar de associar-se à alteração primária pulmonar-ventilatória, também é acometida por manifestações sistêmicas marcantes, com importantes implicações clínicas. São afetados o sistema car-

diovascular, o músculo esquelético, a medula óssea e o metabolismo, além da bexiga, estômago, e laringe.<sup>23,38</sup> São também descritas alterações neurológicas, psiquiátricas e endócrinas.<sup>39</sup>

As alterações que se manifestam nos músculos periféricos convergem na síndrome da disfunção muscular periférica caracterizada por atrofia e perda de força e potência musculares, constituindo fator relevante para a redução da tolerância ao exercício, da qualidade de vida e o prognóstico observados nos tabagistas.<sup>40</sup>

## ETIOLOGIA DAS DISFUNÇÕES NA DPOC

Existem muitas controvérsias acerca dos principais mecanismos locais ou sistêmicos envolvidos na disfunção sistêmica da DPOC. Sua patogênese envolve múltiplos processos lesivos, incluindo inflamação (imunidade inata e adaptável excessiva ou imprópria), apoptose celular, alteração da manutenção alveolar e molecular, regeneração celular anormal, destruição da matriz celular (desequilíbrio entre proteases/antiproteases) e estresse oxidativo (desequilíbrio oxidante/oxidante).<sup>38</sup>

A resposta inflamatória é mediada por oxidantes inalados e/ou liberados pela ativação de neutrófilos, macrófagos alveolares, eosinófilos e células epiteliais, destacando-se a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e peroxidação de membrana lipídica. Estão também envolvidos na resposta inflamatória da DPOC a ativação da transcrição de citocinas pró-inflamatórias e de genes de quimiocinas, a alta regulação de moléculas de adesão e o aumento na liberação de mediadores pró-inflamatórios.<sup>41</sup> São encontrados, ainda, macrófagos alveolares, neutrófilos e linfócitos-T citotóxicos em número aumentado, que promovem a liberação de múltiplos mediadores inflamatórios como quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento.<sup>32</sup>

O estresse oxidativo e o desequilíbrio proteases/antiprotease apresentam importante participação na patogênese do enfisema e da DPOC.<sup>42</sup> Observa-se, em relação à atividade proteolítica, aumento da elastólise com envolvimento de muitas enzimas elastolíticas, incluindo serineproteases, catepsinas e metaloproteinases da matriz.<sup>43</sup> O equilíbrio alterado dessas enzimas no pulmão contribui para a destruição do parênquima pulmonar e a instalação do enfisema.<sup>4,35</sup>

O estresse oxidativo caracteriza-se pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) por diferentes mecanismos<sup>35</sup>, superando a produção de

antioxidantes. Isso resulta em efeitos nocivos, incluindo dano para lipídeos, proteínas e DNA. As fontes de aumento do estresse oxidativo em pacientes com DPOC são provenientes da carga aumentada de oxidantes do cigarro fumado ou de liberação aumentada de ROS pelos leucócitos nas vias aéreas e no sangue.<sup>31</sup> A fumaça do cigarro aliada à deficiência ou depleção de antioxidantes como a glutatona-S-transferase, superóxido dismutase e catalase contribui de modo acentuado na manutenção do estresse oxidativo.<sup>4,32</sup>

O perfil genético de cada indivíduo, além da ação dos fatores agressores, condiciona o desenvolvimento ou não da DPOC.<sup>28,33</sup> Os genes ligados à patogênese da DPOC podem alterar o sistema protease/antiprotease, a defesa contra o estresse oxidativo e a inflamação,<sup>30</sup> como é o caso da deficiência de  $\alpha$ 1-antitripsina, que atua como uma antiprotease, com a principal função de inativar a elastase neutrofílica e impedir a ocorrência de dano tecidual.<sup>44</sup> Estão relacionados também ao enfisema genético outros genes como os responsáveis pela codificação da glutatona S-transferase e das metaloproteinases de matriz.<sup>36</sup>

A origem da inflamação sistêmica presente na DPOC permanece pouco elucidada, com indícios de envolvimento de várias vias independentes.<sup>45</sup> Os mecanismos patogênicos do acometimento sistêmico sugerem processo generalizado como a inflamação, a nutrição inadequada, o estresse oxidativo, a disfunção hormonal ou o efeito adverso da corticoterapia.<sup>46</sup>

A inflamação associa-se ao desequilíbrio entre anabolismo e catabolismo proteico e aumento na degradação proteica do músculo esquelético.<sup>46</sup> Observam-se também níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) e redução dos níveis de hormônios anabolizantes, como a testosterona e o hormônio de crescimento, que se relacionam à disfunção muscular sistêmica.<sup>47</sup> Entretanto, a disfunção hormonal não se correlaciona com o grau de disfunção pulmonar.<sup>48</sup>

A DPOC avançada associada aos componentes do fumo relaciona-se também à desregulação dos mecanismos da apoptose celular.<sup>42,49</sup>

## APOPTOSE

A apoptose é mecanismo de controle celular no qual a célula se autodestrói de modo programado, em benefício da manutenção do equilíbrio geral,

sendo importante para o desenvolvimento biológico e remodelamento dos tecidos durante o reparo e a progressão de muitas doenças.<sup>42</sup> É benéfica diante de excessivo número de células em tecidos renovados, na remoção de células infectadas por vírus, na deleção de células que sofrem mutação ou dano no DNA. Pode também eliminar células duplicadas de linfócitos com mecanismos de autorreconhecimento, além de envolver-se na tentativa de reparação e estabilização das doenças, como ocorre na DPOC.<sup>6,31</sup>

A apoptose celular pode ser ativada por vários fatores, como as Fas ligantes (FasL), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), privação de metabólitos, dano no DNA ou hipóxia.<sup>42</sup> Esses estímulos podem surgir de duas vias: a) intrínseca: dependente de sinais celulares como dano ao DNA, hipóxia, falta de metabólitos e outros; b) extrínseca: dependente de sinais externos através dos ligantes de morte FasL, TNF- $\alpha$  e outros a receptores de morte localizados na membrana celular (Fas, TNFR1, entre outros). Essas vias, uma vez iniciadas, se unem e participam da cascata de caspases como via comum.<sup>5,42</sup>

A apoptose ocorre em quatro fases: i) um estímulo interno ou externo origina um sinal que inicia o processo de apoptose, ativando a cascata de caspases; ii) a cascata pode ser processada ou não e a alteração na permeabilidade da mitocôndria induz a célula para a morte; iii) o DNA é quebrado, a cromatina condensa o núcleo, a célula se hipoplasia e a membrana forma corpos apoptóticos; iv) os macrófagos fagocitam os corpos apoptóticos formados.<sup>5</sup>

## APOPTOSE NA DPOC

A apoptose, quando desregulada, associa-se às repercussões negativas de doenças como asma e enfisema. O mecanismo apoptótico celular alveolar é considerado como “centro crítico” na patogênese do enfisema, sendo determinante na lesão do tecido pulmonar.<sup>5,35</sup>

A apoptose pode melhorar ou exacerbar a injúria pulmonar dependendo do tipo de célula envolvida, isto é,<sup>5,42</sup> quando estão envolvidos os leucócitos há prevenção da inflamação e o desenvolvimento do quadro agudo respiratório, enquanto a apoptose da célula epitelial alveolar promove dano epitelial agudo e fibrose pulmonar.<sup>42</sup> A existência de elevado número de células apoptóticas desencadeia destruição maciça de extensa área de tecido pulmonar e instalação da fibrose.<sup>5</sup>

A apoptose representa fator tão importante no desenvolvimento da DPOC quanto o estresse oxidativo,

o desequilíbrio anabólico e a perpetuação da inflamação,<sup>5</sup> entretanto, existem evidências de que esses mecanismos estejam interligados na DPOC.<sup>5,35</sup>

A DPOC associa-se a aumentado número de eventos apoptóticos em relação a pessoas normais ou fumantes sem DPOC, o que tem sido atribuído, especialmente, à combinação de inibição ou defeito no processo apoptótico e/ou ineficiência de remoção de células apoptóticas.<sup>50,51</sup>

O processo apoptótico pode desencadear outros eventos por acúmulo de material apoptótico,<sup>52</sup> resultado de depuração insuficiente de corpos apoptóticos.<sup>35</sup> A remoção de corpos celulares por fagocitose é processo vital da própria apoptose. A falha desse estágio resulta em desintegração de células apoptóticas por necrose secundária e subsequente vazamento de conteúdos das células em extinção, resultando em propagação da resposta inflamatória e apoptose.<sup>51</sup>

Outra hipótese aventada envolvendo a apoptose na DPOC é de que o processo inflamatório das vias aéreas pode depender da atividade pró-inflamatória persistente – favorecido pelas condições microambientais – nos tecidos, desregulando a apoptose celular. Na DPOC, os neutrófilos são considerados importante célula pró-inflamatória infiltrada, por secretar potentes substâncias que lesam os tecidos. Os tecidos infectados ou inflamados fornecem microambiente capaz de adiar a apoptose de neutrófilos e prolongar o seu potencial pró-inflamatório. Essas condições incluem hipóxia relativa, lipopolissacarídeos derivados de bactérias e elevados níveis de mediadores pró-inflamatórios que promovem persistência de neutrófilos pela inibição de sua apoptose.<sup>51</sup>

As células endoteliais formam, adicionalmente, uma camada vascular linear única; e devido ao posicionamento do endotélio na interface sangue-tecido, ocorre exposição endotelial a múltiplos e estressantes processos bioquímicos e biomecânicos, como as lipopolissacarídeos (LPS), TNF- $\alpha$  e estresse oxidativo, estresse vascular que induz a apoptose de células endoteliais.<sup>42</sup>

Observam-se nas células epiteliais o desequilíbrio protease/antiprotease e a degradação da membrana basal pelas metaloproteinases (MMPs), o que leva à perda de sinais de sobrevivência e induz apoptose dessas células.<sup>35</sup> A destruição de células alveolares pode se dar a partir de apoptose possivelmente relacionada à destruição prévia da matriz extracelular.<sup>38</sup>



O mecanismo mais aceito é o de que células inflamatórias ativadas liberem grande quantidade de elastase, que sobrepuja a atividade de antiproteases locais com consequente injúria da matriz alveolar. A ênfase na destruição da matriz alveolar pela combinação de inflamação e excessiva proteólise, entretanto, não é capaz de explicar totalmente a perda do tecido pulmonar. Parece que a injúria do epitélio alveolar e a destruição da matriz alveolar possuem importante papel na patogênese da DPOC. A presença de células apoptóticas do epitélio alveolar tem sido observada em modelos animais de enfisema e em estudos com humanos doentes.<sup>53</sup>

Outra hipótese é a de que a perda de células alveolares no enfisema ocorre devido à apoptose epitelial em resposta ao cigarro, mediado pelo bloqueio do receptor do fator de crescimento endotelial (VEGF). O estresse oxidativo e a apoptose podem interagir e causar enfisema em ratos por meio do bloqueio do receptor de VEGF.<sup>4,32,35</sup> Desta forma, parece que o cigarro pode induzir a apoptose de células alveolares diretamente por efeito citotóxico nos pneumócitos ou indiretamente pelo decréscimo da produção de VEGF de células endoteliais alteradas.<sup>53</sup>

Os radicais livres (ROS) associados à desregulação apoptótica potencializam a inflamação e a resposta destrutiva na DPOC.<sup>32</sup> Os compostos oxidantes do cigarro podem diretamente induzir apoptose<sup>38</sup> ou ativar células inflamatórias, como macrófagos e neutrófilos que são geradoras de ROS.<sup>32,43</sup>

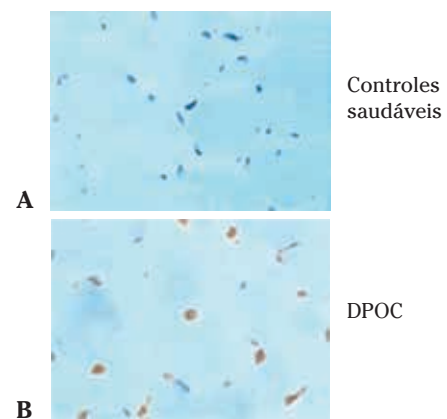
As células pulmonares estão envolvidas em elaborados mecanismos que asseguram o equilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes. A glutatona e suas formas reduzida e oxidada estão envolvidas na cadeia de processos celulares, tais como sinalização celular, expressão de genes e apoptose e, por isso, constituem antioxidantes da maior importância na manutenção do equilíbrio oxidativo.<sup>4</sup>

O caráter sistêmico da DPOC associa-se ao encontro de alteração na apoptose ou de sinais de apoptose na circulação sistêmica ou no músculo esquelético (Figura 1).<sup>54</sup> O possível mecanismo de atrofia muscular observado, principalmente diante da DPOC grave, parece decorrer da ativação das vias de apoptose, resultando em decréscimo do número de miócitos.<sup>53</sup>

## CONCLUSÃO

Os pacientes com DPOC, apesar da interrupção do tabagismo, apresentam ciclo contínuo de inflama-

ção com níveis elevados de apoptose, que conduzem continuamente ao declínio da função pulmonar e muscular periférica. O conhecimento atual do tabagismo e das vias apoptóticas envolvidas na patogênese da DPOC e suas interações com outros fatores podem constituir importante instrumento para a prevenção e a reabilitação desses pacientes. As interações da apoptose, o desequilíbrio protease/antiprotease, o processo inflamatório, o estresse oxidativo e outros fatores potencialmente envolvidos na patogênese da DPOC fornecem subsídios para o estudo e o desenvolvimento de novas terapias, levando-se em conta que, até o momento, a terapêutica tem obtido resultados apenas paliativos.



**Figura 1** - Evidência de núcleos apoptóticos (amarronzados) no músculo esquelético de paciente com DPOC (B) comparados aos controles saudáveis (A).  
Fonte: Agusti *et al.*<sup>54</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Leung CM, Leun AK, Hon KL, Kong AY. Fighting tobacco smoking - a difficult but not impossible battle. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Jan; 6(1):69-83.
2. Bagloli CJ, Bushinsky SM, Garcia TM, Kode A, Rahman I, Sime PJ, *et al.* Differential induction of apoptosis by cigarette smoke extract in primary human lung fibroblast strains: implications for emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291:19-29
3. Ramage L, Jones AC, Whelan CC. Induction of apoptosis with tobacco smoke and related products in A549 lung epithelial cells *in vitro*. *J Inflamm (Lond)*. 2006 Mar 21; 3:3.
4. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest*. 2000; 117:303S-317S
5. Tudor RM, Yoshida T, Arap W, Pasqualini R, Petrace I. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema - an evolutionary perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(1-a):503-11.

6. Pierce JD, Pierce J, Stremming E, Fakhari M, Clancy RL: The role of apoptosis in respiratory diseases. *Clin Nurse Specialist*. 2007; 21(1):20-8.
7. Li X, Shu R, Filippatos G, Uhal BD. Apoptosis in lung injury and remodeling. *J Appl Physiol*. 2004; 97(4): 1535-42.
8. Cury SI, Associação Brasileira de Qualidade de Vida [Internet]. Tabagismo: sua história, ocorrência, incidência em doenças e tratamento. [Citado em 2009 Mar 10]. Disponível em: [www.abqv.org/br/artigos.php?id=31](http://www.abqv.org/br/artigos.php?id=31), 2008.
9. Chaly PE. Tobacco control in India. *Indian J Dent Res*. 2007 Jan/Mar; 18(1): 2-5.
10. Organização Mundial de Saúde-OMS. Relatório da OMS sobre a epidemia global de tabagismo, 2008: pacote MPOWE. [Citado em 2009 Mar 10]. Disponível em: [www.who.int/tabaco/mpower](http://www.who.int/tabaco/mpower).
11. Vinhas AS, Pacheco JJ. Tabaco e doenças periodontais. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*. 2008; 49:39-45.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Por um mundo sem tabaco-ação global para o controle do tabaco. In: 1º Tratado Internacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 56p.
13. Organização Mundial de Saúde-OMS. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª ed. São Paulo: Edusp; 1997.
14. Giovino GA. The tobacco epidemic in the United States. *Am J Prev Med*. 2007 Dec; 33(6 suppl):5318-26.
15. Instituto Nacional de Câncer. Tabagismo: sua história, ocorrência, incidência em doenças e tratamento. [Acesso em 2008 Ago. 08]. Disponível em: [www.inca.gov.br/situacao/arquivos/causalidade\\_tabagismo.pdf](http://www.inca.gov.br/situacao/arquivos/causalidade_tabagismo.pdf)
16. Zamboni M. Epidemiologia de câncer do pulmão. *J Pneumol*. 2002; 28(1):41-7.
17. Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS. Ambientes 100% Livres de Tabaco – Guia para elaboração e implantação de políticas públicas. Brasília: OPAS; 2008.
18. Wannmaker L, Organização Pan-americana de Saúde - OPAS. Tratamento medicamentoso antitabagismo. *Use Rac Medic: Temas Seleccion*. 2007; 4(4):1-6.
19. Gonçalves-Silva RMV, Valente JG, Lemos-Santos MGF, Sichieri R. Tabagismo no domicílio e doenças respiratórias em crianças menores de cinco anos. *Cad Saúde Publica*. 2008; 22(3) 579-86.
20. Prokhorov AV, Winickoff JP, Ahluwalia JS, Ossip-Klein D, Tanski S, Lando HA, *et al*. Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians. *Pediatrics*. 2006; 118(3):e890-903.
21. Petersen PE. Tobacco and oral health—the role of the world organization. *Oral Health Prev Dent*. 2003; 1(4): 309-15.
22. Pinto MT. Custos de doenças tabaco – relacionadas: uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia [Tese]. Rio de Janeiro (RJ): Escola Nacional de Saúde Pública; 2007.
23. Campos HS. Doença pulmonar obstrutiva crônica: mais que uma doença pulmonar. *Bol Pneumol Sanit*. 2006; 14 (1):27-32.
24. Campos HS. O médico e o cigarro. *Pulmão RJ* 2005; 14(4):273-6.
25. Spada C, Treitinger A, Souza MA. A prevalência de tabagismo entre doadores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemot*. 2006 Jan-Mar; 28(1):19-23.
26. Shifren A, Mecham RP. The Stumbling Block in Lung Repair of Emphysema: Elastic Fiber Assembly. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:428-33.
27. Tan WC, Ng TPC. COPD in Asia: where East meets West. *Chest*. 2008 ; 133(2):517-27.
28. Almeida APB. Inflamação e doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Port Pneumol*. 2001; 8(1):57.
29. Fairclough L, Urbanowicz RA, Corne J, Lamb JR. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008; 114(8):533-41.
30. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2006; 7:130
31. Hansel DE, Dintzis RZ. Fundamentos de patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. cap. 12, p. 325-9.
32. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev*. 2004; 56:515-48.
33. Morris G, Sheppard D. Pulmonary emphysema: when more is less. *Physiology*. 2006; 21:396-406.
34. Wouters EFM, Creutzberg EC, Schols AMWJ. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002; 121:127-30.
35. Demedts IK, Demoor KRB, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res*. 2006; 7:53:1-10.
36. Bagatin E, Jardim JRB, Stirbulov R. Doença pulmonar obstrutiva crônica ocupacional. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(Supl 1):535-40.
37. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(2):161-71.
38. Yoshida T, Tudor RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive disease. *Physiol Rev*. 2007 Jul; 87(3): 1047-82.
39. Koczulla AR, Vogelmeier C. Chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenesis to treatment. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008; 133(10): 471-5.
40. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:S14-0.
41. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 2006; 28: 219-42.
42. Lu Q, Harrington EO, Rounds S. Apoptosis and lung injury. *Keio J Med*. 2005; 54(4):184-91.
43. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003; 22: 672-88.
44. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CE, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008 July; 34(7):514-27.
45. Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2:26-33.
46. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirat Care*. 2006 Aug; 51:540-52.
47. Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, Luthke M, Rolf C, Behre HM, Magnussen H and Nieschlag E. "Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy". *Eur Respir J* 1998; 11:41-5.

48. Debigare R, Cote CH, Hould FS, LeBlanc P, Maltais F. "In vitro and in vivo contractile properties of the vastus lateralis muscle in males with COPD". *Eur Respir J*. 2003; 21:273-8.
49. Rubim MT, Toshinori Wadih A, Pasqualini R, Petrache I. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:503-11.
50. Park JW, Ryter SW, Choi AM. Functional significance of apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2007; 4(4):347-53.
51. Walsh GM. Defective apoptotic cell clearance in asthma and COPD – a new drug target for statins?. *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 29(1):6-11.
52. Hodge S, Hodge G, Holmes M, Reynolds PN. Apoptosis in COPD. *Curr Respir Med Rev*. 2005; 1:33-41.
53. Calabrese F, Giacometti C, Beghe B, Rea F, Loy M, Zuin R, *et al*. Marked alveolar apoptosis/proliferation imbalance in end-stage emphysema. *Respir Res*. 2005; 6:14.
54. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Toghiani B, Sala E, Battle S, Busquets X. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 15:166(4):485-9.
55. Bozzeto-Ambrosi P, Costa LF, Azevedo Filho H. Penetrating screwdriver wound to the head. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Mar; 66(1):93-5.
56. Sadock BJ, Sadock VA, editores. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 9ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2007.