Papel da imunidade inata e como alvo para tratamentos alternativos em Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica: revisão integrativa

Role of innate immunity and as a target for alternative treatments in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: an integrative review

Recebimento dos originais: 31/01/2022
Aceitação para publicação: 28/02/2022

Andressa Moreira Braz
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: andressabrazm@hotmail.com

Gabriel da Costa Medeiros
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: gabrielcomed@hotmail.com

Giselle Moraes Candido
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: gisellecandido197@gmail.com

Jade Barbiéri de Oliveira
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: jadebarbieri@ice.ufjf.br

Júlia Nery Tavares
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: julia_neryt@hotmail.com

Luísa Akl Urankar
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: luisaurankar@gmail.com

Luísa Cristina Parizzi Ferreira
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: luisacristalparizzi@gmail.com

Danielle Cristina Zimmermann Franco
Instituição: Liga Acadêmica de Farmacologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC/JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100 - Granjas Bethânia, Juiz de Fora (Minas Gerais). CEP: 36047-362
E-mail: dannyzimmermann@yahoo.com.br

RESUMO
A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) afeta milhões de pessoas por todo o mundo e é provocada, principalmente, pelo uso do tabaco, além da exposição a poluentes que derivam da queima de combustíveis. Nesse sentido, é importante ressaltar os impactos da fumaça do cigarro nas células do sistema respiratório e do sistema imunológico e, também, relacioná-los com os fatores genéticos de cada indivíduo. Embora a farmacoterapia padrão da doença envolva o uso de broncodilatadores e, em alguns casos, o de corticosteroides, o presente estudo busca analisar, através de uma revisão integrativa da literatura, os efeitos provocados no organismo dos portadores da DPOC e o papel desempenhado pela imunidade inata em tratamentos alternativos que exploram mecanismos que visam à atenuação do processo inflamatório.

Palavras chave: doença obstrutiva crônica das vias aéreas, inflamação, imunidade não específica.

ABSTRACT
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) affects millions of people around the world and is caused, mainly, by the use of tobacco, besides exposure to pollutants that derive from fuel burning. In this sense, it is important to highlight the impacts of cigarette smoke on the cells of the respiratory system and immune system, and also to relate them to the genetic factors of each individual. Although the standard pharmacotherapy of the disease involves the use of bronchodilators and, in some cases, corticosteroids, the present study seeks to analyze, through an integrative literature review, the effects caused in the body of COPD patients and the role played by innate immunity in alternative treatments that explore mechanisms aimed at attenuating the inflammatory process.

Keywords: chronic obstructive airway disease, inflammation, nonspecific immunity.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) afeta cerca de 400 milhões de pessoas no mundo e já figura como a terceira principal causa de morte (BRUSSELLE; JOOS; BRACKE, 2011). Embora o tabagismo seja o principal fator de risco para a doença, a exposição a poluentes derivados da queima de combustíveis também tem se destacado como importante causa da doença nos países em desenvolvimento (SALVI; BARNES, 2009).

A desregulação do sistema imunológico nos pacientes com DPOC é um problema relacionado à doença e as suas complicações extrapulmonares. A resposta exagerada que causa uma inflamação crônica a partir da inalação da fumaça do cigarro é um dos pontos mais marcantes da doença. Certamente, a interação entre esse fator com suscetibilidade genética, alterações epigenéticas e dano oxidativo terminam por "desenhar" o quadro clínico. Apesar de a imunidade adquirida ser o componente que perpetuará a inflamação, os elementos e as respostas que configuram mecanismos inatos são de suma importância na imunopatogenia desta afecção e são o alvo desse estudo (BHAT; PANZICA; KALATHIL, 2015).

Outras alterações, como a deficiência de alfa 1-antitripsina, que contrapõe a ação da elastase produzida por neutrófilos e a produção insuficiente de antioxidantes, contribuem para a enfisema precoce e para amplificar a inflamação, causar morte celular e, assim, danificar os pulmões. Os diversos mecanismos não operam separadamente na patogênese da DPOC, mas estão fortemente inter-relacionados. O estresse oxidativo, por exemplo, contribui para o desequilíbrio entre proteinase e antiproteinase, através da inativação de antiproteinases, enquanto um excesso de células apoptóticas leva à necrose secundária e pode continuar amplificando a inflamação pulmonar (BRUSSELLE; JOOS; BRACKE, 2011).

A exposição ao cigarro é capaz de desencadear a atividade de componentes da imunidade inata, que contribuirá na imunopatogenia da DPOC por meio dos receptores de reconhecimento de padrão (RRP), especialmente o subtipo de receptores do tipo Toll (TLR, do inglês *Toll like receptor*), que são ativados por substâncias do próprio cigarro ao funcionarem como padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) ou pelo dano causado por essas substâncias e pela própria inflamação às células, fatores que serão reconhecidos como padrões moleculares associados ao dano (DAMP). Por esse mecanismo há aumento na produção de pró interleucina-1 (IL-1), que, subsequentemente, é clivada em IL-1 pela caspase-1 produzida pela ativação do inflamassoma pelos receptores do tipo NOD contendo domínio pirina (NLRP, do inglês *NOD like receptor, pyrin domain containing*) (SHAYKHIEV; CRYSTAL, 2013).

Em indivíduos fumantes já foi constatado um aumento na expansão de células de Langerhans no epitélio do trato respiratório inferior. Estas, por sua vez, que são um tipo de células dendríticas (CD) e, portanto, especializadas na apresentação de antígenos para os linfócitos T, são dotadas de maior expressão de receptores coestimuladores CD80 e CD86. Essa alteração pode ser relacionada à severidade da DPOC e pode ser acompanhada também do aumento da quimiocina CCL-20, fortemente quimiotática de linfócitos. Neste paciente, a ativação da imunidade adquirida pelas CD polariza a resposta para os perfis T helper 1 e T helper 17 ao mesmo tempo que apresenta um déficit na formação de populações de células T reguladoras (Treg), com caráter anti-inflamatório. Esse padrão é bastante característico em diversas doenças autoimunes (BRUSSELLE; JOOS; BRACKE, 2011).

Diante do perfil inflamatório que compõe a DPOC, torna-se relevante a necessidade de pesquisar as alternativas terapêuticas disponíveis que atuem nesses mecanismos, para além do tratamento clássico baseado no uso de glicocorticóides inalatórios e sistêmicos. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi revisar, acerca dos fármacos com indicações para o tratamento da DPOC, aqueles que atuam sobre o processo inflamatório ou o dano por ele causado.

2 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão integrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scielo e PubMed com os descritores “doença obstrutiva crônica das vias aéreas” AND “inflamação” AND “imunidade não específica”, variações no “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS). Foram incluídos estudos publicados a partir de 2016, nos idiomas inglês, português e espanhol, e com qualquer tipo de delineamento. Como critério de exclusão utilizou-se aqueles que só abordavam os medicamentos utilizados classicamente no tratamento da DPOC, ou seja, os broncodilatadores e os glicocorticoides, sem ilustrar vias diferentes daquelas conhecidas para o tratamento da doença. Desse modo, nove artigos foram selecionados condizentes à temática e recuperados pelo método de pesquisa. Além disso, foram adicionados por busca manual outros estudos sobre o tema considerados relevantes para o conteúdo de tal revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, a prevenção primária da DPOC envolve o combate aos fatores de risco ambientais, especialmente o tabagismo. Os indivíduos devem ser alertados para evitar o uso de biomassa como combustível em domicílios, diminuir a poluição urbana e reduzir a exposição ocupacional à fumaça e a gases tóxicos (BRASIL, 2021). Ainda que essas medidas constem como prevenção primária, esses são fatores que precisam ser evitados por aqueles pacientes que já desenvolveram a doença, de modo que impeça o agravamento de quadros agudos.

O tratamento medicamentoso padrão da DPOC consiste no uso de broncodilatadores por via inalatória, de acordo com a gravidade e com o perfil de risco da doença. Para pacientes com sintomas leves e intermitentes, utiliza-se broncodilatadores de ação curta, como o salbutamol, o fenoterol e o ipratrópio, administrados conforme a necessidade. Já para pacientes com sintomas mais intensos e persistentes, o tratamento de manutenção com broncodilatadores de longa ação em esquema de uso fixo é utilizado. Porém, quando o paciente não demonstra melhora sintomática com tais alternativas, considera-se a associação com corticosteróide inalatório, especialmente se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador for inferior a 50%, e se houver eosinofilia sanguínea ou histórico de asma, tais fatores devem ser considerados (BOLLMEIER; HARTMANN, 2020; BRASIL, 2021).

No entanto, o enfoque dessa revisão foi dado a elucidar outras alternativas e mecanismos que possam ser aplicados no tratamento da DPOC, explorando mecanismos de ação que sejam envolvidos na redução do processo inflamatório. O ponto de partida para isso são as próprias drogas já utilizadas, como os broncodilatadores da classe dos beta-adrenérgicos e dos anti-muscarínicos. Agonistas beta-2 são capazes de ativar vias de sinalização canônica, que aumentaram a função da enzima fosfoquinase-A (PKA), que pode polarizar a resposta para um perfil Th2 e aumento de células Treg, que se contrapõem aos perfis Th1 e Th17 entendido para a imunopatogênese da DPOC. Essas mesmas drogas também são capazes de reduzir a população de neutrófilos e mastócitos. Enquanto isso, os antagonistas muscarínicos encontram receptores em diversas células do sistema imunológico, como linfócitos (receptores M1 a M5), macrófagos (M1, M2, M3), monócitos (M1 a M5), neutrófilos (M1, M2 e M3), células dendríticas (M3), mastócitos (M1) e eosinófilos (M1, M4, M5). Em cada uma dessas células, o bloqueio muscarínico favorece ação anti-inflamatória (KARAKIULAKIS; ROTH, 2012; MACCARI; VEZZI; BARBAGALLO, 2020; YANG; YU; WU, 2021). Desta forma, é possível que para além do benefício imediato que pode ser explorado para tais drogas, elas poderiam ser melhor pesquisadas no que tange à possibilidade de serem empregadas em esquemas posológicos específicos para serem definitivamente utilizadas como coadjuvantes na redução da inflamação.

Outras potenciais alternativas anti-inflamatórias consistem no uso de antagonistas dos mediadores inflamatórios, tal qual os antagonistas dos leucotrienos, como o montelucaste. Como resultado, o efeito dos mediadores originados pela via da 5-lipoxigenase são bloqueados e não demonstram seus efeitos, dentre eles a broncoconstrição. Como segundo ponto dentro dessa classe principal, há a possibilidade de aplicação dos anticorpos monoclonais, como o uso de anti-interleucina 5 (mepolizumab) e anti-TNF (etanercept). Porém, Matera et al. (2016) comparam a DPOC a um grande guarda-chuva que englobam uma riqueza de mecanismos e componentes imunológicos tão grande que o antagonismo de uma única citocina no curso da doença pode não ser uma alternativa eficaz em muitos casos.

Outras alternativas anti-inflamatórias são os inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE), como o roflumilaste. Essa droga é capaz de aumentar a produção de IL-10 e reduzir a de IL-8, diminuir a população e função de neutrófilos e leucotrienos, além de produzir, por aumento de óxido nítrico, o relaxamento da musculatura lisa (KAWAMATAWONG, 2017). Bloqueadores de moléculas de adesão foi uma outra estratégia sugerida por Shukla, Hansbro, Walters (2017), sendo, assim, possível reduzir o infiltrado inflamatório no tecido epitelial brônquico.

O uso dos antioxidantes pode ser um modo de reduzir os danos celulares causados pelos agentes externos (cigarro, fumaça, poluição, etc) e do próprio mecanismo inflamatório. Derivados do selênio, da

glutationa e análogos da superóxido dismutase são agentes em investigação para esse uso (VÉZINA; CANTIN, 2018).

A situação epidemiológica descrita por Singh et al. (2019) demonstrou que a prevalência da DPOC aumenta com a idade e é, atualmente, a terceira causa mais comum de morbimortalidade em todo o mundo, tendo ainda uma provável subestimação desse número devido ao subdiagnóstico.

4 CONCLUSÃO

Mediante ao exposto, as disfunções identificadas nos pacientes portadores de DPOC são decorrentes de interações multifatoriais como a exposição ao tabaco, a predisposição genética e inúmeros fatores diferentes mediados por citocinas e quimiocinas. No presente estudo, o tratamento farmacológico padrão da doença é apresentado por uso de broncodilatadores inalatórios de longa duração, curta duração e corticosteroide inalatório, dependendo do estágio da doença. No entanto, novas alternativas vêm sendo aplicadas no tratamento farmacológico desses pacientes, como broncodilatadores beta-adrenérgicos e anti-muscarínicos, inibidores da fosfodiesterase-4, além do uso de antioxidantes, visando a atenuar a resposta inflamatória anômala. Nesse contexto, é de suma importância o desenvolvimento de mais pesquisas para que possamos melhorar o tratamento dos pacientes com DPOC oferecendo maior qualidade de vida aos mesmos.

REFERÊNCIAS

BHAT, Tariq; PANZICA, Louis; KALATHIL, Suresh, et al. Immune Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, p. 169-175, 2015.

BOLLMEIER, Suzanne G; HARTMANN, Aaron P. Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.77, n.4, p. 259-268, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**. Brasília, DF, 2021.

BRUSSELLE, Guy; JOOS, Guy; BRACKE, Ken. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. **The Lancet**, v. 378, n. 9795, p. 1015-1026, 2011.

KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. **Mediators of Inflammation**, v. 2012, p. 1-9, 2012.

KAWAMATAWONG, Theerasuk. Roles of roflumilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in airway diseases. **Journal of Thoracic Disease**, v. 9, n. 4, p. 1144-1154, 2017.

MACCARI, Sonia; VEZZI, Vanessa; BARBAGALLO, Federica, et al. β-blockers Reverse Agonist-Induced β2-AR Downregulation Regardless of Their Signaling Profile. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, p. 1-12, 2020.

MATERA, Maria Gabriella; PAGE, Clive; ROGLIANI, Paola, et al. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **Drugs**, v. 76, p. 1257-1270, 2016.

SALVI, Sundeep; BARNES, Peter J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. **The Lancet**, v. 374, n. 9691, p. 733-743, 2009.

SHAYKHIEV, Renat; CRYSTAL, Ronald G. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. **Gerontology**, v. 59, n. 6, p. 481-489, 2013.

SHUKLA, Shakti; HANSBRO, Philip Michael; WALTERS, Eugene. Blocking rhinoviral adhesion molecule (ICAM-1): potential to prevent COPD exacerbations. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 12, p. 1413-1414, 2017.

SINGH, Dave; AGUSTI, Alvar; ANZUETO, Antonio, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 5, p. 1-12, 2019.

VÉZINA, Félix-Antoine; CANTIN, Andre. Antioxidants and chronic obstructive pulmonary disease. **Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation**, v. 5, n. 4, p. 277-288, 2018.

YANG, Ailin; YU, Ganggang; WU, Yanjun, et al. Role of β2-adrenergic receptors in chronic obstructive pulmonary disease. **Life Sciences**, v. 265, p. 1-10, 2021.