

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

O TABAGISMO E O ESTRESSE OXIDATIVO NA FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA¹

Carolina Renz Pretto², Marília Martins³, Vanessa Adelina Casali Bandeira⁴, Sabrina Azevedo Wagner Benetti⁵, Mirna Stela Ludwig⁶.

¹ Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ.

² Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ. Bolsista UNICRUZ/UNIJUI. Email: carol_pretto14@yahoo.com.br.

³ Fisioterapeuta. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ. Bolsista UNICRUZ/UNIJUI. Email: mariliatins@gmail.com

⁴ Farmacêutica. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde da UNIJUI/UNICRUZ. Bolsista PROSUP/CAPES/UNICRUZ/UNIJUI. Email: vanessa.acbandeira@yahoo.com.br.

⁵ Enfermeira. Mestranda do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ. Email: sabrina.benetti@hotmail.com

⁶ Professora do Departamento de Ciências da Vida (DCVida). Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS) UNIJUI/UNICRUZ. Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI – GPeF. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUI

Introdução

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição clínica com repercussões sistêmicas, caracterizada por limitação do fluxo aéreo pulmonar, parcialmente reversível e geralmente progressiva (BRASIL, 2010), porém capaz de ser prevenida e tratada. Essa limitação é causada por uma associação entre a doença de pequenos brônquios (bronquite crônica obstrutiva) e a destruição de parênquima pulmonar (enfisema) (ANGELIS et al., 2014; BRASIL, 2010; FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

A bronquite crônica é definida pela presença de tosse e expectoração na maioria dos dias, por no mínimo, três meses por ano, durante dois anos consecutivos. O enfisema pulmonar ocorre pelo aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, com destruição das paredes alveolares (BRASIL, 2010; GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE, 2014).

O desenvolvimento da DPOC envolve diferentes mecanismos e fatores como: a inflamação, o desequilíbrio entre protease/antiprotease, fatores genéticos, estresse oxidativo (desequilíbrio oxidante/antioxidante) e a injúria ambiental (tabagismo) (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

O tabagismo é o maior fator de risco para o desenvolvimento da DPOC, por gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) no pulmão e demais tecidos do organismo dos indivíduos expostos. A recorrente produção de EROs associada à inflamação persistente, podem causar extenso dano tecidual e promover a exacerbação da doença, amplificando outros mecanismos coparticipantes (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

Diante disso, o presente estudo objetiva identificar as repercussões do tabagismo, com ênfase no estresse oxidativo, na fisiopatologia da DPOC.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

Metodologia

Caracteriza-se como uma pesquisa exploratória e bibliográfica desenvolvida no decorrer na disciplina de Fisiopatologia das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu Mestrado em Atenção Integral à Saúde, como trabalho de conclusão da mesma.

A pesquisa exploratória permite desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias. Proporciona uma visão geral e aproximada de determinado fato e pode envolver um levantamento bibliográfico (GIL, 2008). A pesquisa bibliográfica é caracterizada como um conjunto ordenado de procedimentos com vistas a atender um objetivo de estudo (LIMA; MIOTO, 2007).

A pesquisa foi realizada no período de setembro a outubro de 2015, por meio de artigos científicos localizados nas bases de dados Scielo, Lilacs e PubMed, utilizando-se as palavras chave “tabagismo”, “estresse oxidativo” e “DPOC”, presentes no título e/ou resumo. Foram selecionados 13 artigos, os quais foram analisados e explorados, o que permitiu aos autores inferências e interpretações.

Resultados e Discussões

Tabagismo e Radicais Livres

Os radicais livres, são espécies reativas (de oxigênio - ERO ou de nitrogênio - ERN) e constituem-se em átomos ou grupo de átomos que possuem elétrons livres não pareados em sua camada orbital externa, o que explica sua instabilidade e elevada reatividade. As EROs são parte integrante do metabolismo celular, participam dos processos fisiológicos envolvidos na produção de energia, regulação do crescimento celular, fagocitose, sinalização intracelular e síntese de hormônios e enzimas. Na mitocôndria, a produção de ERO ocorre por meio do metabolismo do oxigênio molecular, quando 2 a 5% do O₂ sofre redução incompleta (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O principal efeito adverso do tabagismo ativo ou passivo sobre o tecido pulmonar é decorrente da ação de numerosos compostos emitidos na forma de gases, oxidantes e pró-oxidantes. O tabagismo promove aumento da produção de ERO uma vez que a fumaça do cigarro, possui diversos elementos capazes de aumentar essa produção, bem como, reduzir a concentração de antioxidantes séricos (CAVALCANTE; BRUIN, 2009; BARREIRO et al., 2010), gerando desequilíbrio redox e, conseqüentemente, dano tecidual.

As substâncias tóxicas presentes na fumaça, como a quinona e semiquinona, entram em contato com o alvéolo pulmonar, sofrem metabolismo e resultam na redução de oxigênio no ânion superóxido que, pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD), é transformado em peróxido de hidrogênio (H₂O₂), que é convertido no radical hidroxila (-OH •), altamente oxidativo (CANTIN; RICHTER, 2012).

Estão presentes também na fumaça, intermediários de oxidação mais estáveis, os aldeídos, com potencial de induzir estresse oxidativo endógeno e inflamação. Em fumantes e pacientes com DPOC, o aumento dos níveis de aldeídos foram documentados no ar expirado condensado e na

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

saliva. Aldeídos foram associados ao rápido declínio da função pulmonar e periodicidade das exacerbações em pacientes com DPOC (VAN DER TOORN et al., 2013).

As EROs também podem ser derivadas de células indutoras de inflamação (neutrófilos e macrófagos) e desempenham um papel importante no desequilíbrio oxidante/antioxidante, observado no decurso da DPOC (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015). O aumento da geração de ERO na camada de fluido na superfície do endotélio alveolar pode estar ligado ao aumento do teor de ferro e cobre (catalisadores) livres nas vias respiratórias de tabagistas (FISCHER; VOYNOW; GHIO, 2015).

O material particulado da fumaça de cigarro, que se acumula nas superfícies das células epiteliais alveolares, estimula a NADPH oxidase, o recrutamento de macrófagos alveolares e de células polimorfonucleares, resultando na liberação de ânion superóxido extracelular e H₂O₂. A quantidade de oxidantes liberados dos fagócitos alveolares de tabagistas é suficiente para induzir a oxidação e a inativação do principal inibidor da elastase de neutrófilos, a α -1 antitripsina (CANTIN; RICHTER, 2012). Os macrófagos alveolares são ativados para liberarem fatores quimiotáticos de neutrófilos. Os neutrófilos recrutados para o pulmão aumentam o quadro oxidante (CANTIN; RICHTER, 2012). Rahman, Skwasrska e Macnee (1997) indicam um aumento do radical superóxido (O₂⁻), gerado por neutrófilos no sangue periférico de pacientes com DPOC. Outras células pulmonares, tais como pneumócitos do tipo II também podem gerar oxidantes em quantidades suficientes para inativar a α -1 antitripsina (CANTIN; RICHTER, 2012).

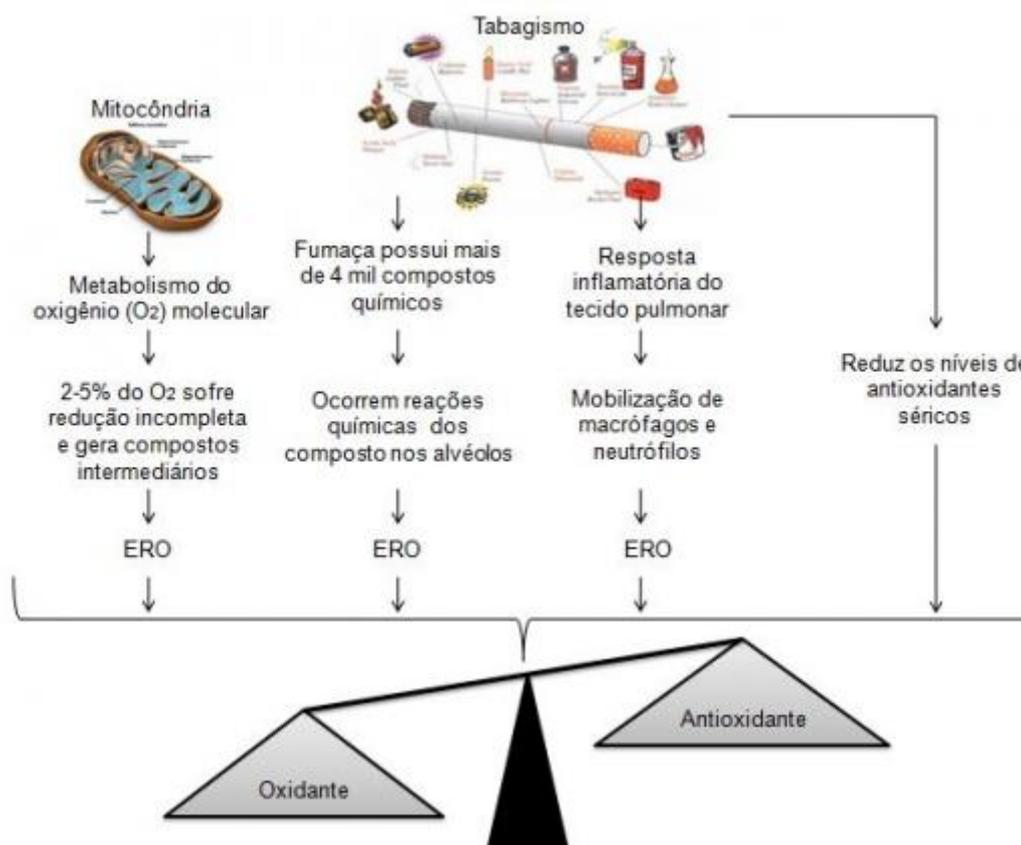
Outra fonte de EROs em pacientes com DPOC é xantina oxidase. O aumento da atividade desta enzima é provavelmente causado por um aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias (KOMAKI et al., 2005).

Estresse oxidativo e DPOC

O aumento das EROs por diferentes processos, já citados e apresentados na figura 1, acarreta a instalação de situações de desequilíbrio entre os sistemas oxidante e antioxidante, com predomínio dos oxidantes, que resulta em efeitos negativos sobre o sistema fisiológico, denominado estresse oxidativo (CAVALCANTE; BRUIN, 2009). O organismo possui um sistema antioxidante enzimático composto por enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutamina peroxidase e glutathiona redutase. No entanto, quando esse sistema é superado por substâncias oxidantes, representadas principalmente pelas ERO podem causar danos ao organismo (ANGELIS et al., 2014; MOUSSA et al., 2014).

Figura 1. Repercussões do tabagismo no equilíbrio oxidante-antioxidante.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico
Evento: XXI Jornada de Pesquisa



Fonte: produção dos autores. *ERO: Espécies Reativas de Oxigênio

As EROs reagem com ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas, causando danos às células pulmonares e estruturais. Elas também podem induzir a remodelação da matriz extracelular do pulmão, assim como a apoptose e a proliferação celular, ou pode interferir na respiração celular e mecanismos imunes e de reparação, assim como reduzir a manutenção de surfactante e de proteção antiprotease (RICHTER et al., 1995).

A peroxidação lipídica é a incorporação de oxigênio molecular a um ácido graxo poli-insaturado, entre os quais os fosfolipídios da membrana celular são particularmente suscetíveis. Isso acarreta alterações na estrutura e permeabilidade da membrana, resulta em perda da seletividade da troca iônica, liberação do conteúdo de organelas, tais como as enzimas hidrolíticas dos lisossomas, e formação de produtos citotóxicos (LIMA, ABDALLA, 2001).

Em relação às proteínas, estas estão sujeitas a uma variedade de modificações produzidas por ERO, que podem inativar as funções enzimáticas e causar degeneração estrutural ou ativar fatores de transcrição e sistemas proteolíticos (CAVALCANTE, BRUIN, 2009).

Os danos oxidativos no ácido desoxirribonucleico (DNA) ocorrem por oxidação direta dos ácidos nucleicos que resultam em quebras de cadeia. O DNA possui um sistema de reparo, no entanto, quando o tipo e a quantidade de danos superam essa capacidade, mecanismos celulares podem ser afetados, por ocorrer morte celular e mutações genômicas (BERRA, MENCK, MASCIO, 2006).

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

Destaca-se ainda que, os distúrbios nos processos de oxidação-redução no decurso da DPOC não ocorrem somente nos pulmões, e o aumento da geração de ERO também é observada na circulação sanguínea periférica (WOZNIAK et al., 2013).

Conclusão

O tabagismo causa estresse oxidativo pulmonar, que produz danos à membrana lipídica, às proteínas estruturais ou ao DNA, o que afeta a função, estrutura e replicação celular, e, deste modo, está fortemente implicado na fisiopatologia da DPOC. Os componentes envolvidos no processo do estresse oxidativo necessitam de novas pesquisas por constituírem-se em potenciais biomarcadores da DPOC e podem orientar novas estratégias de tratamento.

Palavras Chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Estresse Oxidativo; Tabagismo.

Agradecimentos: A PROSUP/CAPES/UNICRUZ/UNIJUÍ pela concessão das bolsas.

Referências

ANGELIS, N. et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. v.6, n.1, p.167-172, 2014.

BARREIRO, E. et al. ENIGMA in COPD Project. Cigarette Smoke–induced Oxidative Stress A Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Skeletal Muscle Dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. v. 182, n.4 p. 477-488, 2010.

BERRA C. M.; MENK C. F. M; MASCIO, P. D. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. *Química Nova*. v.29, n.6, p.1340-1344, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Doenças respiratórias crônicas. Série A. Normas e Manuais Técnicos. *Cadernos de Atenção Básica*, n. 25. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 160 p.: il.

CANTIN, A. M; RICHTER, M. V. Cigarette smoke-Induced proteostasis imbalance in obstructive lung diseases. *Current Molecular Medicine*. v.12, n.7, p.836-849, 2012.

CAVALCANTE, A. G. M; BRUIN, P.F.C. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos. *Jornal Brasileiro Pneumologia*, v.35, n.12, p.1227-1237, 2009.

FISCHER, B. M; VOYNOW, J. A.; GHIO, A. J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *International Journal of COPD*. n.10, p.261-276, 2015.

GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 5ªed. São Paulo. Atlas, 2010.

Modalidade do trabalho: Ensaio teórico

Evento: XXI Jornada de Pesquisa

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Manchester, UK: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2014.

KOMAKI, Y et al. Cytokine-mediated xanthine oxidase upregulation in chronic obstructive pulmonary disease's airways. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. v.18, n.4, p.297-302, 2005.

LIMA, E. S; ABDALLA, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v.37, n.3, p.293-303, 2001.

LIMA, T. C. S; MIOTO, R. C. T. Procedimentos Metodológicos na Construção do Conhecimento Científico: a Pesquisa Bibliográfica. *Revista Katálysis, Florianópolis*, v.10, n.esp, p.37-45, 2007.

MOUSSA, B. S. et al. Oxidative stress and lung function profiles of male smokers free from COPD compared to those with COPD: a case-control study. *Libyan Journal of Medicine*. n.9, p.1-13, 2014.

RAHMAN, I.; SKWARSKA, E.; MACNEE, W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. v.52, n.6, p.565-568, 1997.

RICHTER, C. et al. Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*. v.1271, n.1, p.67-74, 1995.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. v.10, n.4, p. 308-313, 2004.

VAN DER TOORN, M. et al. Critical role of aldehydes in cigarette smoke-induced acute airway inflammation. *Respir Res*, v. 14, p. 45, 2013.

WOZNIAK, A. et al. Oxidant Antioxidant Balance in the Blood of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Smoking Cessation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. p.1-9, 2013.