



Modelo murino de enfisema induzido por elastase e fumaça de cigarro: uma oportunidade para entender o enfisema na TC em seres humanos?

Alfredo Nicodemos Cruz Santana¹

A DPOC é um importante problema de saúde pública; é a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos. Além disso, os pesquisadores dizem que a prevalência da DPOC aumentará nas próximas décadas. Os motivos desse aumento são o aumento do tabagismo em países em desenvolvimento e o envelhecimento mundial, já que a prevalência da DPOC em pessoas mais velhas (com mais de 60 anos de idade) é até três vezes maior do que em pessoas mais jovens. Consequentemente, já se estabeleceu uma relação entre DPOC e envelhecimento pulmonar acelerado, incluindo senescência celular e moléculas anti-envelhecimento. Portanto, conhecer as alterações relacionadas com a DPOC que acompanham o envelhecimento pode ajudar a descobrir novas terapias contra essa importante doença.⁽¹⁾

Classicamente, a DPOC é definida pela *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) como sendo uma doença que causa sintomas respiratórios e limitação persistente do fluxo aéreo. Essa limitação do fluxo aéreo é demonstrada pela espirometria na forma de relação VEF₁/CVF reduzida (VEF₁/CVF pós-broncodilatador < 0,70).⁽²⁾ No entanto, demonstrou-se recentemente que fumantes com relação VEF₁/CVF preservada podem também apresentar sintomas respiratórios, exacerbações respiratórias, limitação de atividades, enfisema e espessamento das paredes das vias aéreas na TC de tórax.⁽³⁻⁵⁾

Em especial, pessoas com enfisema na TC de tórax e relação VEF₁/CVF preservada apresentam menor DLCO, qualidade de vida alterada, exacerbações respiratórias mais frequentes e até mesmo maior mortalidade.^(3,6) Portanto, precisamos prestar atenção a pacientes com enfisema na TC (ETC) antes que eles apresentem alteração da relação VEF₁/CVF. No entanto, como podemos evitar que o ETC evolua para DPOC segundo a definição da GOLD?

Uma possibilidade é usar bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Um estudo recente avaliou 4.472 participantes e mostrou que BRA e IECA relacionavam-se com progressão lenta do ETC.⁽⁶⁾ No entanto, é preciso confirmar esse achado em ensaios clínicos aleatórios com pacientes que apresentem ETC e relação VEF₁/CVF normal, especialmente porque ainda não há tratamento recomendado para essas pessoas.⁽²⁾

Outra possibilidade é usar modelos experimentais para estudar como prevenir a progressão do enfisema de uma fase inicial para uma fase avançada (isto é, de parâmetros normais de mecânica respiratória para

parâmetros alterados). Nesse ponto, o modelo proposto por Rodrigues et al. é interessante.⁽⁷⁾ Ele induz enfisema inicial por meio de um curto período de exposição a fumaça de cigarro em virtude do efeito potencializador da elastase, o que facilita o uso desse modelo por outros pesquisadores (em virtude do curto período de tempo necessário para induzir enfisema). É importante, porém, usar esse modelo experimental em estudos futuros para demonstrar se o enfisema progride após a cessação da exposição à fumaça de cigarro ou não. A confirmação dessa progressão permitirá que os pesquisadores usem esse modelo murino para testar intervenções cujo objetivo seja inibir o agravamento do enfisema. Possíveis terapias que são interessantes para estudar são a atividade física, o uso de anti-inflamatórios e o uso de N-acetilcisteína.

A atividade física foi avaliada em um estudo populacional com 6.790 participantes.⁽⁸⁾ Os autores constataram que a DPOC se desenvolvia mais lentamente em fumantes ativos que faziam atividade física regular de intensidade moderada a alta do que naqueles que faziam atividade física de baixa intensidade. No entanto, são necessários estudos adicionais com seres humanos e animais para que esses efeitos sejam mais bem compreendidos e para confirmar os possíveis benefícios da atividade física no tocante à diminuição da incidência da DPOC e à prevenção da progressão da doença.

Outro ponto que deve ser investigado é o potencial papel do exercício na sobreposição de asma e DPOC. Recentemente, estudos com seres humanos e com animais demonstraram que o exercício tem efeitos benéficos na asma. Freitas et al.⁽⁹⁾ realizaram um ensaio clínico controlado aleatório com 52 pacientes obesos com asma; um grupo foi submetido a um programa de perda de peso mais exercício e outro foi submetido a um programa de perda de peso mais simulação de exercício (respiração e alongamento). Os pacientes submetidos a perda de peso e exercício apresentaram melhora no controle clínico e na função pulmonar, além de redução da inflamação das vias aéreas e da inflamação sistêmica em comparação com os pacientes submetidos a simulação de exercício. Além disso, em um modelo animal de asma, o exercício também reduziu a inflamação das vias aéreas e até mesmo a remodelação das vias aéreas.⁽¹⁰⁾

Em suma, o modelo experimental em questão⁽⁷⁾ é mais fácil de usar em pesquisas e pode abrir novas janelas para a compreensão da doença e para testar inibidores da progressão do enfisema.

1. Unidade Torácica, Hospital Regional da Asa Norte – HRAN – Escola Superior de Ciências da Saúde/Secretaria de Estado da Saúde – ESCS/SES – Brasília (DF) Brasil.

REFERÊNCIAS

1. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an accelerated Aging Disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(Supplement_5):S429-S437.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2017 Mar 12]. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention—A guide for health care professionals—2017 Report. [Adobe Acrobat document, 42p.]. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf>
3. Alcaide AB, Sanchez-Salcedo P, Bastarrika G, Campo A, Berto J, Ocon MD, et al. Clinical Features of Smokers With Radiological Emphysema But Without Airway Limitation. *Chest*. 2017;151(2):358-365. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.044>
4. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505971>
5. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-49. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2735>
6. Parikh MA, Aaron CP, Hoffman EA, Schwartz JE, Madrigano J, Austin JH, et al. Angiotensin Converting Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers and Longitudinal Change in Percent Emphysema on Computed Tomography: The MESA Lung Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2017. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-317OC>
7. Rodrigues R, Olivo CR, Lourenço JD, Riane A, Cervilha DA, Ito JT, et al. A murine model of elastase- and cigarette smoke-induced emphysema. *J Bras Pneumol*. 2017;43(2):95-100.
8. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(5):458-63. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-896OC>
9. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):32-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0446OC>
10. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(3):e258-66. <https://doi.org/10.1111/sms.12311>