



Asma e DPOC: duas faces de um mesmo dado?

Asthma and COPD: two faces sides of the same dice?

Hisbello S. Campos¹

RESUMO

Os imbricados processos patogênicos da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) têm mecanismos comuns que envolvem redes genéticas, subclasses de linfócitos, diversas citocinas e quimiocinas, gerando comportamento alterado de todas as células estruturais e funcionais do trato respiratório. Uma parte das centenas de genes que vêm sendo implicados na patogênese da asma e da DPOC é comum às duas. Aparentemente, eles formam uma grande rede, e sua ação conjunta está associada às alterações presentes nas duas disfunções respiratórias. Dado que parte da base genética e muitos processos inflamatórios são comuns às duas doenças, pode-se supor que elas componham uma única entidade, que pode se apresentar de diversas formas.

Descritores: Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, genética da asma e DPOC.

ABSTRACT

The overlapping pathogenic processes of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have common mechanisms involving genetic networks, lymphocyte subclasses, several cytokines and chemokines, generating abnormal behavior of all structural and functional cells of the respiratory tract. Part of hundreds of genes implicated in the pathogenesis of asthma and COPD are the same. Apparently, they form a large network and their joint action is associated with several changes in both respiratory disorders. As part of their genetic basis is common and many inflammatory processes are similar in both disorders, we may assume that they form a single entity that may occur in different ways.

Keywords: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, genetics of asthma and COPD.

Introdução

Inicialmente, a asma era considerada uma doença alérgica na qual a exposição a ácaros, poeira doméstica e outros alérgenos desencadeava sintomas (asma extrínseca). Também havia outra forma da mesma doença, sem conotação atópica, na qual os sintomas eram consequentes a fatores não alérgicos, como mudanças climáticas, fármacos, exercício e distúrbios emocionais, dentre outros (asma intrínseca). Na medida em que novos conhecimentos acerca dos mecanismos etiopatogênicos foram sendo agregados, a asma deixou de ser vista de forma simplista. Atualmente, não mais é considerada uma doença, mas uma síndrome; não compromete apenas o brônquio, mas todo o pulmão. Os rótulos de asma

extrínseca e asma intrínseca foram deixados de lado e os pacientes são classificados em *fenótipos* de acordo com as diferentes apresentações clínicas e fatores envolvidos. Recentemente, surge o conceito de *endótipos*, que classifica os pacientes de acordo com o mecanismo causal da disfunção. A partir daí, em vez da padronização terapêutica, preconiza-se sua personalização, determinando os alvos terapêuticos potenciais baseados no endotipo.

O panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também vem mudando. Não mais é considerada uma síndrome heterogênea que inclui dois grupos de pacientes: um, com predominância de destruição do parênquima (enfisema), e outro

1. Instituto Fernandes Figueira, Fiocruz, Departamento de Pediatria - Rio de Janeiro, RJ.

Submetido em: 09/03/2018, aceito em: 09/07/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(3):302-8.

cujo comprometimento principal está situado nas vias aéreas (bronquite crônica). O reconhecimento da variedade de apresentações clínicas levou às diferentes categorizações dos pacientes (fenótipos)¹. A DPOC deixou de ser vista como um problema exclusivamente pulmonar, causado pelo tabagismo ou pela inalação de poluentes atmosféricos, e passou a ser considerada uma doença sistêmica, que compromete estruturas extrapulmonares, e que tem outros fatores causais.

Tanto a asma como a DPOC são caracterizadas pela inflamação crônica e remodelamento da via aérea. Algumas formas clínicas da asma, como a “asma grave” e a “asma resistente ao corticosteroide”, têm apresentações clínicas e desfechos terapêuticos semelhantes aos da DPOC. Por outro lado, alguns portadores de DPOC comportam-se como asmáticos e respondem favoravelmente ao uso regular de corticosteroides inalatórios. A hiper-responsividade brônquica (HRB) era um atributo exclusivo da asma. Hoje, sabe-se que ela pode existir na DPOC². A infiltração neutrofílica das vias aéreas era considerada um atributo da DPOC, enquanto a eosinofílica distinguia a asma. Entretanto, 40% dos asmáticos, particularmente os mais graves, têm predominância de neutrófilos nas vias aéreas³, e 25-30% dos portadores de DPOC têm predominância de eosinófilos^{4,5}. Frequentemente, quando há sobreposição de sintomas e/ou de características clínicas da asma e da DPOC, diagnostica-se a coexistência de ambas no mesmo indivíduo, ou é aplicado o rótulo de “síndrome de *overlap* entre asma e DPOC”⁶. Entretanto, nada impede que o paciente em questão represente outra apresentação do distúrbio obstrutivo crônico das vias aéreas, diferente daquilo que é rotulado como asma, ou como DPOC.

Inegavelmente, há diferenças marcantes nos processos inflamatórios identificados nos dois agravos. Porém, ambas compartilham mecanismos patogênicos nos quais as alterações genéticas, células e citocinas envolvidas são as mesmas⁷. Possivelmente, a coexistência de semelhanças e diferenças significa que ambas possam ser variações genéticas de um mesmo problema. A hipótese de uma base patogênica única, lançada no início da década passada (*Hipótese holandesa*), propunha que a asma e a hiper-responsividade brônquica (HRB) predispunham para o desenvolvimento posterior da DPOC, e que a asma e a DPOC eram expressões distintas de uma única doença⁸. As diferenças nas apresentações estariam baseadas no momento das influências ambientais

e epigenéticas sobre uma base genômica comum⁹. Será que asma e DPOC são expressões diferentes de um mesmo agravo?

As bases genéticas da asma e da DPOC

A base genética da asma e da DPOC fica patente quando são focados o traço familiar evidente da asma e a proporção elevada de pessoas fumantes e/ou expostas a produtos da queima de biomassa que não desenvolvem DPOC. O estudo dos fatores genéticos envolvidos na patogenia de ambas revela associações genéticas comuns¹⁰, justificando tantas semelhanças entre elas. Apontando para uma possível base comum, asma grave na infância aumenta 32 vezes o risco para DPOC¹¹. Como outro exemplo, os genes: ADRB2, GSTM1, GSTP1, IL13, TGFB1, TNF, ADAM33, CCL5 E IL17F estão envolvidos na patogenia de ambas⁹. Se considerada a variedade de processos patogênicos identificados, provavelmente outros genes estão envolvidos. Possivelmente, as variações genéticas responsáveis funcionam de modo articulado, de forma que nenhum gene isolado possa representar risco único. Estudo sistemático avaliando o conceito de uma rede genética configurando uma unidade funcional responsável pelo risco da doença utilizando o *Ingenuity Pathway Analysis* (IPA), *software* para desvendar como os genes identificados interagem entre si e com outras proteínas celulares, identificou 12 redes na asma e 11 na DPOC, que geravam uma grande rede, na qual 229 genes eram comuns a ambas as doenças, 190 eram únicos na asma, e 91 na DPOC. Dentre as redes associadas a esses grupos de genes, cinco estavam significativamente associadas ao risco de asma e DPOC. A identificação de processos diferentes presentes em ambas as enfermidades, mas relacionados a um grupo determinado de genes é um fato que sugere que a asma e a DPOC tenham bases genéticas comuns.

Aspectos comuns na patogenia

Inegavelmente, cada uma possui fatores de risco particulares, mas compartilham mecanismos etiopatogênicos comuns. Asma e DPOC resultam de predisposição genética, e muitas das alterações cromossômicas identificadas são iguais em ambas. Além dos genes, exposições maternas durante a gravidez, infecções respiratórias na infância e fatores dietéticos modulam o risco de ambas¹³⁻¹⁵. Como um exemplo de fatores comuns envolvidos nas alterações

patológicas de ambos pode-se citar a *caveolina-1* (Cav-1), a principal proteína presente nas invaginações da membrana plasmática celular, conhecidas como *caveolae*. A Cav-1 é expressa em células residentes e inflamatórias envolvidas na patogenia da asma e da DPOC. Dentre o grande repertório de funções identificadas para a Cav-1 sobre a barreira epitelial e homeostasia, destacam-se a inflamação, fibrose, contratilidade da musculatura lisa, regulação da apoptose e envelhecimento pulmonar¹⁶. Mais ainda, mecanismos imunes inatos e adquiridos idênticos são importantes na patogenia das duas, como será comentado a seguir.

Asma e DPOC: doenças imunológicas

Alguns dos mecanismos imunomodulados envolvidos na patogenia de ambas por vezes se confundem^{17,18}. Células do epitélio brônquico, células dendríticas (CD) e macrófagos têm papel importante na patogenia da asma e da DPOC, recrutando neutrófilos, células diretamente correlacionadas com a gravidade de ambas. Enzimas liberadas pelos neutrófilos (elastase neutrofílica e outras) são responsáveis por parte das lesões anatomopatológicas encontradas em ambas. O comportamento alterado do conjunto celular atraído e ativado no trato respiratório passa a compor círculos viciosos modulados por diferentes quimiocinas e citocinas e envolvendo diferentes classes de linfócitos T e células *killer*, com amplificação e perpetuação do recrutamento e ativação do processo inflamatório pulmonar, tanto na DPOC, como nas formas graves de asma. Nesse processo, destaca-se a ação dos *Toll-like receptors* (TLR), componentes importantes do sistema imune inato implicados na participação dos neutrófilos na patogenia de ambas¹⁹⁻²¹.

Além dos processos inflamatórios capitaneados pelo linfócito Th2, característicos da asma atópica, há outros, orquestrados por linfócitos Th1, Th9, Th17 e reguladores (Treg), presentes no trato respiratório de asmáticos e de portadores de DPOC²². A polarização Th1 tanto é observada em pacientes com formas não alérgicas de asma, como na DPOC²³. O linfócito Th9 está fortemente associado com a acumulação de mastócitos nas vias aéreas, HRB e metaplasia de células caliciformes, contribuindo para a cronificação da disfunção²⁴. O linfócito Th17, responsável pelo recrutamento de neutrófilos, é um exemplo de fator comum na patogenia da asma grave e da DPOC. Além de seu papel gerador de inflamação, o Th17 também

está relacionado com o remodelamento das vias aéreas, presente na asma e na DPOC²⁵. Na asma, os linfócitos Treg inibem as respostas Th2, antagonizando a inflamação alérgica do trato respiratório e o remodelamento²⁶. Na DPOC, contribuem para a disfunção da célula T efetora²⁷.

Células T também são recrutadas no pulmão pela ação de quimiocinas liberadas por macrófagos e por CD²⁸. Dentre as diferentes classes de linfócitos T envolvidas na patogenia da DPOC, o linfócito T-CD8 vem crescendo de importância, dada sua correlação com a gravidade da doença obstrutiva respiratória através de seus papéis imunoregulador e citotóxico^{21,29}. Além de seu potencial lesivo, através de mediadores como as perforinas e granzinas, os linfócitos T-CD8 liberam citocinas Th1, como TNF- α , interferon-gama (IFN- γ) e IL-8, contribuindo ainda mais com a patogenia da DPOC e das formas graves da asma³⁰. Os linfócitos T com marcadores de *natural killer* (NKT e iNKT) aliam-se a outras células *killer* naturais (NK) no recrutamento de células inflamatórias para o pulmão³¹. Tanto na asma como na DPOC, os linfócitos T CD4 (Th1 e Th17, entre outros) produzem citocinas (IFN- γ , por exemplo) e quimiocinas (CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, entre outras) indutoras de lesão pulmonar e promotoras de recrutamento de células inflamatórias^{28,32}. O linfócito Th17 é um bom exemplo de fator comum na patogenia da asma grave e da DPOC. Além de contribuir para os processos inflamatórios e de remodelamento, recruta e ativa neutrófilos e macrófagos, mecanismo patogênico comum às duas²⁵. Outro exemplo de mecanismo inflamatório comum envolve a ação da IL-6. Assim como outras citocinas inflamatórias, era vista como um produto da continuidade do processo inflamatório pulmonar. Entretanto, evidências recentes indicam que ela tem papel importante na patogênese da asma e da DPOC³³.

Inflamação brônquica como resultado do dano no DNA

A integridade do DNA genômico do homem é constantemente ameaçada por fatores endógenos e exógenos, como por exemplo: radicais livres e outros compostos reativos produzidos nas reações metabólicas, erros na replicação e recombinação do DNA, radiações ionizantes ambientais, e produtos químicos. A resposta do DNA a esses danos (*DNA damage response* – DDR) é vista como uma das causas de apoptose e de senescência celular, assim como fator

de carcinogênese³⁴. Recentemente, a DDR também tem sido vista como fonte de inflamação crônica³⁵. Os níveis de lesão do DNA estão correlacionados aos graus da inflamação tanto na asma como na DPOC. Assim como a inflamação alérgica lesa o DNA e participa da gênese da asma, o tabagismo também gera alterações do DNA que poderiam aumentar a susceptibilidade para DPOC³⁶. A ativação da *poli(ADP-ribose) polimerase-1* (PARP-1), enzima nuclear que age como sensor da lesão do DNA, está ligada à patogênese da asma e da DPOC. Sua ativação depleta os estoques celulares de *dinucleotídeo adenina nicotinamida* (NAD) e *trifosfato de adenosina* (ATP), gerando citotoxicidade e morte celular. Outra proteína da família das PARP, a PARP-14, também está relacionada à asma. Seu papel promovendo a mudança transcricional através do *transdutor de sinal e ativador de transcrição 6* (STAT6) está relacionada à ativação Th2. Ainda na asma, aparentemente, a expressão da p21waf (um inibidor de quinase ciclina dependente) está aumentada e associada à proliferação e sobrevivência celular, afetando a DDR e contribuindo para a inflamação e remodelamento brônquico³⁸.

MicroRNA

Há pouco mais de uma década, um novo personagem vem sendo inserido na patogênese de algumas doenças respiratórias, o microRNA (miRNA). Essas pequenas moléculas de RNA não codificadoras são uma classe de reguladores pós-transcricionais que interferem em todos os processos celulares. Fundamentalmente, são repressores da expressão genética, agindo na etapa pós-transcricional, degradando o RNA mensageiro (mRNA), ou inibindo sua tradução³⁹. A capacidade de o miRNA influenciar a expressão de grande parte do genoma explica seu envolvimento na patogênese de múltiplas doenças, incluindo a asma e a DPOC⁴⁰⁻⁴². Seu papel direcionando a diferenciação das subclasses de linfócitos T e subsequentes processos biológicos ainda carece de esclarecimento, mas provavelmente representa um elo comum na patogênese da asma e da DPOC.

Infecções respiratórias

O pulmão é dotado de uma série de mecanismos de controle da inflamação. A exposição frequente do trato respiratório a microrganismos e poluentes atmosféricos gera respostas imunes que normalmente protegeriam o organismo humano. Entretanto, num

pulmão geneticamente predisposto para asma ou para DPOC invadido por patógenos ou por determinadas partículas não infecciosas, essas respostas perdem o controle e causam lesões teciduais que podem levar a doenças respiratórias agudas e crônicas. Diferenças na ativação do inflamassoma, complexo proteico intracelular que regula a maturação e liberação de citocinas pró-inflamatórias em resposta a patógenos e sinais de perigo endógenos, têm papel chave na patogênese de doenças respiratórias como a asma, a DPOC e a fibrose pulmonar⁴³. Possivelmente, as alterações genéticas presentes na asma e na DPOC modulam as diferenças observadas na ativação dos inflamassomas, fator comum aos dois agravos⁴⁴. Outro traço comum na patogênese de ambas diz respeito às respostas imunes inatas contra infecções virais do trato respiratório na infância. Essas respostas são iniciadas com o reconhecimento dos diferentes microrganismos através da identificação de moléculas exclusivas (*padrão molecular associado ao patógeno* – PAMP). O reconhecimento é feito através de *receptores de reconhecimento de padrão* (PRR) expressos nos macrófagos alveolares, células dendríticas e células epiteliais. A ativação dos PRRs é feita pelos PAMPs e por moléculas endógenas intracelulares específicas, liberadas após a lesão celular. Essas moléculas, chamadas *padrão molecular associado à lesão* (DAMP), incluem o ácido úrico e o ATP. O reconhecimento dos PAMPs e DAMPs pelos PRRs é um passo crucial na mediação das respostas inflamatórias às infecções, aos alérgenos ou a inalação de poluentes estéreis⁴⁵. Alterações nesse processo levam ao recrutamento de mastócitos, eosinófilos, macrófagos e neutrófilos, e conseqüente liberação de quantidades elevadas de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, amplificando os processos inflamatórios presentes na asma e na DPOC⁴⁶. Especificamente nas infecções respiratórias virais, as respostas imunes inatas incluem um processo inflamatório granulocítico que amplifica a inflamação brônquica. Tanto na asma como na DPOC, as alterações na resposta imune contra os vírus tornam o trato respiratório susceptível a infecções virais repetidas, acelerando o declínio da função pulmonar⁴⁷.

Envelhecimento pulmonar

Tradicionalmente, a aceleração do envelhecimento pulmonar e um mecanismo de reparo anormal direcionado pelo estresse oxidativo era ligado apenas à DPOC⁴⁸. Nela, a senescência celular estaria envolvida na patogênese, modulando o remodelamento da

vasculatura e do parênquima pulmonar⁴⁹. Entretanto, evidências crescentes indicam que parte dos processos envolvidos na maior velocidade de perda da função pulmonar têm início mesmo antes do nascimento (tabagismo dos pais) e no início da infância (exposição à fumaça do tabaco e poluentes aéreos, asma e infecções respiratórias). Os fatores pré-natais podem causar mudanças estruturais no pulmão em desenvolvimento, levando ao baixo peso ao nascer, prematuridade e respostas imunes alteradas. O modo de nascer (normal ou cesáreo), exposições microbianas e sensibilizações atópicas múltiplas precoces também influenciam a velocidade de queda da função pulmonar na DPOC⁵⁰.

Ao mesmo tempo, há fatores comuns envolvidos na perda funcional acelerada tanto na asma como na DPOC, como, por exemplo, a associação de polimorfismos genéticos (sete variantes de três genes: DPP10, NPSR1 e ADAM33) com queda acelerada da função pulmonar⁵¹. As mudanças do sistema imune consequentes ao processo de envelhecimento também afetam as células T, particularmente as células T CD8+, T CD4+, Th17 e Treg, personagens centrais nos processos inflamatórios do trato respiratório presentes na asma⁵² e na DPOC⁵³. Na DPOC, por exemplo, a célula T CD4+ CD28-, cujo número aumenta com a idade, está correlacionada ao comprometimento da função pulmonar e aos níveis de perforinas e granzima B. Aparentemente, as células Th17 e Treg têm papel de destaque nas alterações relacionadas ao envelhecimento, estimulando e inibindo o processo inflamatório, por mecanismos semelhantes tanto na asma como na DPOC⁵⁴.

Fatores dietéticos

Outra perspectiva que revela traços comuns na etiopatogenia da asma e da DPOC é dada por estudos sobre o valor de nutrientes na gênese de ambas. Há evidências epidemiológicas e estudos observacionais indicando relação entre ingestão de determinados micronutrientes e níveis de função pulmonar. Por exemplo, as vitaminas E, D, C e A, assim como carotenos, estão positivamente associados ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Por outro lado, dietas ricas em alimentos refinados estão associadas à aceleração do declínio do VEF₁ ao longo do tempo⁵⁵. Estudos sugerem que a ingestão de frutas, peixes e outros nutrientes protegeria contra a DPOC^{56,57}. A discussão sobre o valor da vitamina D na patogenia de uma ampla

gama de doenças pulmonares (asma, DPOC, infecções bacterianas e neoplasias) é um tópico que vem ganhando destaque na literatura⁵⁸. Acredita-se que as ações da vitamina D sobre as respostas imunes inatas e adaptativas, modulando os linfócitos regulatórios, estejam envolvidas na associação entre essa vitamina e as doenças referidas acima⁵⁹. Entretanto, esse tema ainda é motivo de divergência. Não está claro se a deficiência da vitamina D está associada à patogênese, a exacerbações dos sintomas ou mesmo se é apenas um marcador indireto⁶⁰. Demonstrando a divergência reinante sobre o valor da vitamina D, um estudo com portadores de DPOC indicou que o nível dessa vitamina não poderia ser usado como biomarcador na DPOC grave⁶¹. Outro, procurando avaliar se a deficiência de vitamina D estaria relacionada ao desenvolvimento e deterioração da DPOC, ou apenas consequência, examinou os registros de 12.041 pacientes e concluiu haver associação entre os níveis da vitamina e a gravidade, mas não com a instalação da doença⁶². Numa revisão sistemática e metanálise sobre a associação entre deficiência/insuficiência de vitamina D com a asma e a DPOC, concluiu-se que a deficiência era prevalente em asmáticos, os níveis da vitamina D estavam associados à função pulmonar, e que não se poderia afirmar haver associação entre a DPOC e a deficiência da vitamina D⁶³. Com relação à asma, foram demonstradas associações variáveis, com diferentes polimorfismos genéticos associados ao receptor da vitamina D, exemplificando a complexidade da base genética das doenças obstrutivas respiratórias⁶⁴.

Finalizando, num cenário em que há tantas semelhanças entre os dois agravos, tornando possível supor que sejam apresentações distintas de um mesmo problema, um aspecto, aparentemente, diz respeito apenas à DPOC: o de doença sistêmica. Enquanto não há indícios de que a asma inclua manifestações extrapulmonares, na DPOC isso ocorre. As manifestações sistêmicas da DPOC resultam de diferentes mecanismos que, certamente, se somam: alterações imunes, tabagismo, envelhecimento, inatividade física e transbordamento de mediadores inflamatórios do território pulmonar para a circulação sistêmica⁶⁵. Os efeitos extrapulmonares dos mediadores inflamatórios – caquexia, disfunção da musculatura esquelética, osteoporose, depressão, anemia, doença cardiovascular, doença metabólica, entre outros – tornam difícil distinguir comorbidades das manifestações sistêmicas da DPOC. Independentemente dessa distinção, os problemas extrapulmonares associados à

DPOC são frequentes, e significam causa importante de morbidade e mortalidade⁶⁶. Revisão bibliográfica procurando identificar as comorbidades mais frequentes apontou ansiedade/depressão, falência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, hipertensão pulmonar, síndrome metabólica, diabetes, osteoporose e refluxo gastroesofágico como as mais frequentes⁶⁷. A presença de comorbidades afeta negativamente a qualidade de vida (QV) e o estado de saúde autorreportado em portadores de DPOC. Análise sobre essa perspectiva do doente, analisando 41.658 indivíduos entre 2001 e 2008, demonstrou que para cada comorbidade adicional, a chance de relato de piora da saúde aumentava 43%⁶⁸. Resta comprovar, no entanto, se a ausência de comprometimento pulmonar na asma reflete apenas diferenças na carga genética de ambas.

Concluindo, tanto na asma como na DPOC, as disfunções identificadas são resultados da interação entre predisposição genética, inúmeros fatores de diferentes origens, e mediadas por citocinas e quimiocinas. Sabe-se que mais de uma centena de genes estão envolvidos nas disfunções presentes na asma e na DPOC, e que parte deles são comuns às duas. Possivelmente, esses genes atuam sob a forma de uma rede, com contribuições individuais, mas onde nenhum pode ser responsabilizado como único responsável. A complexidade dessa rede pode ser a origem das semelhanças e diferenças observadas na patogenia de ambas, na interação com diferentes fatores, nas apresentações clínicas e nas respostas terapêuticas observadas. Essa rede pode, também, ser a causa básica das disfunções respiratórias obstrutivas crônicas, configurando uma única entidade determinante do grande número de fenótipos e endotipos da asma e da DPOC.

Referências

- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
- Irvin CG. Neutrophils, airway hyperresponsiveness and COPD: true, true and related? *Eur Respir J.* 2012;40(5):1067-9.
- Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest.* 2006;129(5):1344-8.
- Barker BL, Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinSci (Lond).* 2013;124(6):371-87.
- Brightling CE. Biomarkers that predict and guide therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;Suppl:S214-9.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728-35.
- Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest.* 2010;138(5):1140-7.
- Orie NG. The Dutch hypothesis. *Chest.* 2000;117(5Suppl 1):2999S.
- Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. SAPALDIA Team. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax.* 2006;61(8):671-7.
- Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1588-94.
- Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2014;69(9):805-10.
- Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, Iijima H, Masuko H, Sakamoto T, et al. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:65-78.
- Tabak C, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D, Menotti A, Blackburn HW. Fruit and fish consumption: a possible explanation for population differences in COPD mortality (The Seven Countries Study). *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(11):819-25.
- Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):61-4.
- Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. *Thorax.* 2012;67(11):1018-20.
- Royce SG, Le Saux CJ. Role of caveolin-1 in asthma and chronic inflammatory respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2014;8(3):339-47.
- Walker ML, Holt KE, Anderson GP, Teo SM, Sly PD, Holt PG, et al. Elucidation of pathways driving asthma pathogenesis: development of a systems-level analytic strategy. *Front Immunol.* 2014;5(447):1-16.
- Shaykhiiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. *Gerontology.* 2013;59(6):481-9.
- Pace E, Giarratano A, Ferraro M, Bruno A, Siena L, Mangione S, et al. TLR4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Hum Immunol.* 2011;72:54-62.
- Mortaz E, Adcock IM, Ito K, Kraneveld AD, Nijkamp FP, Folkerts G. Cigarette smoke induces CXCL8 production by human neutrophils via activation of TLR9 receptor. *Eur Respir J.* 2010;36:1143-54.
- Aryan Z, Holgate ST, Radzioch D, Rezaei N. A new era of targeting the ancient gatekeepers of the immune system: toll-like agonists in the treatment of allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(1):46-63.
- Durrant DM, Metzger DW. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma. *Immunol Invest.* 2010;39:526-49.
- Zoratti E, Havstad S, Wegienka G, Nicholas C, Bobbitt KR, Woodcroft KJ, et al. Differentiating asthma phenotypes in young adults through polyclonal cytokine profiles. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):25-30.
- Longphre M, Li D, Gallup M, Drori E, Ordoñez CL, Redman T, et al. Allergen-induced IL-9 directly stimulates mucin transcription in respiratory epithelial cells. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1375-82.
- Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. T helper 17 cells in airway diseases. *Chest.* 2013;143(2):494-501.
- Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest.* 2007;132:1007-14.
- Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V, Miller A, Parameswaran GI, Sethi S, et al. T-regulatory cells and programmed death 1+ T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(1):40-50.

28. Freeman CM, Curtis JL, Chensue SW. CC chemokine receptor 5 and CXCL12 chemokine receptor 6 expression by lung CD8+ cells correlate with chronic obstructive pulmonary disease severity. *Am J Pathol.* 2007;171:767-76.
29. Freeman CM, Han MK, Martinez FJ, Murray S, Liu LX, Chensue SW, et al. Cytotoxic potential of lung CD8+ T-cells increases with chronic obstructive pulmonary disease and in vitro stimulation by IL-18 or IL-15. *J Immunol.* 2010;184:6504-13.
30. Lethbridge MW, Kemeny DM, Ratoff JC, O'Connor BJ, Hawrylowicz CM, Corrigan CJ. A novel technique to explore the functions of bronchial mucosal T-cells in chronic obstructive pulmonary disease: application to cytotoxicity and cytokine immunoreactivity. *Clin Exp Immunol.* 2010;161:560-9.
31. Pichavant M, Rémy G, Bekaert S, Le Rouzic O, Kervoaze G, Vilain E, et al. Oxidative stress-mediated iNKT-cell activation is involved in COPD pathogenesis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):568-78.
32. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tokuyama T, Tsukaguchi K, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest.* 1997;112:505-10.
33. Virchow JC Jr, Kroegel C, Walker C, Matthys H. Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:527-33.
34. Freund A, Orjalo AV, Desprez PY, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: Causes and consequences. *Trends Mol Med.* 2010;16:238-46.
35. Rodier F, Coppé JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Muñoz DP, Raza SR. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol.* 2009;11:973-9.
36. Paraskakis E, Sourvinos G, Passam F, Tzanakis N, Tzortzaki EG, Zervou M, et al. Microsatellite DNA instability in COPD. *Chest.* 1999;116:47-51.
37. Mehrotra P, Riley JP, Patel R, Li F, Voss L, Goenka S. PARP-14 functions as a transcriptional switch for Stat6-dependent gene activation. *J Biol Chem.* 2011;286:1767-76.
38. Ammit AJ, Panetti RJ. Invited review: the circle of life: cell cycle regulation in airway smooth muscle. *J Appl Physiol.* 2001;91:1431-7.
39. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of posttranscriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.* 2008;9:102-14.
40. Angulo M, Lecuona E, Sznajder JI. Role of microRNA in lung diseases. *Arch Broncopneumol.* 2012;48(9):325-30.
41. Ezzie ME, Crawford M, Cho JH, Orellana R, Zhang S, Gelinas R, et al. Gene expression networks in COPD: microRNA and mRNA regulation. *Thorax.* 2012;67:122-31.
42. Williams AE, Larner-Svensson H, Perry MM, Campbell GA, Herrick SE, Adcock IM, et al. MicroRNA expression profiling in mild asthmatics human airways and effect of corticosteroid therapy. *PLoS One.* 2009;4(6):e5889.
43. dos Santos G, Kutuzov MA, Ridge KM. The inflammasome in lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012;303(8):L627-33.
44. Brusselle G, Provoost S, Bracke K, Kuchmyi A, Lamkanfi M. Inflammasomes in respiratory disease: from bench to bedside. *Chest.* 2014;145(5):1121-33.
45. Willart MA, Lambrecht BN. The danger within: endogenous danger signals, atopy and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):12-9.
46. Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med.* 2012 4;18(5):673-83.
47. Matsumoto K, Inoue H. Viral infections in asthma and COPD. *Respir Investig.* 2014;52(2):92-100.
48. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:573-80.
49. Adnot S. Cell senescence and pathophysiology of chronic lung diseases: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Acad Natl Med.* 2014;198(4-5):659-71.
50. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(Supplement 5):S438-S446.
51. Poon AH, Houseman EA, Ryan L, Sparrow D, Vokonas PS, Litonjua AA. Variants of asthma and chronic obstructive pulmonary disease genes and lung function decline in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):907-13.
52. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:838-48.
53. Sharma G, Hanania NA, Shim YM. The aging immune system and its relationship to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:573-80.
54. Lee N, Shin MS, Kang I. T-cell biology in aging, with a focus on lung disease. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2012;67:254-63.
55. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD. *Transl Res.* 2013;162(4):219-36.
56. Tabak C, Feskens EJ, Heederik D, Kromhout D, Menotti A, Blackburn HW. Fruit and fish consumption: a possible explanation for population differences in COPD mortality (The Seven Countries Study). *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(11):819-25.
57. Tabak C, Arts IC, Smit HA, Heederik D, Kromhout D. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):61-4.
58. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Broncopneumol.* 2014;50:179-84.
59. Pfeiffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. *Thorax.* 2012;67(11):1018-20.
60. Foong RE, Zosky GR. Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? *Nutrients.* 2013; 5(8):2880-900.
61. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Lange P, Ringbaek T. Prognostic value of C-reactive protein, leukocytes, and vitamin d in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Scientific World Journal.* 2014;2014:140736.
62. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Fenger RV, et al. Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective general population study. *PLoS One.* 2014;9(3):e90654.
63. Zhang LL, Gong J, Liu CT. Vitamin D with asthma and COPD: not a false hope? A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):7607-16.
64. Huang H, Porpodis K, Zarogoulidis P, Domvri K, Giouleka P, Papaiwannou A, et al. Vitamin D in asthma and future perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1003-13.
65. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:638-47.
66. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1245-57.
67. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J COPD.* 2014;9:871-88.
68. Putcha N, Puhan MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008. *COPD.* 2013;10(3):324-32.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Hisbello da Silva Campos
E-mail: hisbello@globocom