

Dissulfiram como Nova Fronteira Terapêutica na Sepse e Piroptose Mediadas por Gasdermina D: uma revisão de literatura

Clara teixeira de Melo¹, Vitor Magalhães Pereira¹, Sandra Karoline de Souza Viana¹, Larissa Assumpção Gimenes de Souza¹, edd¹, Maurício Cupello Peixoto¹.

¹ Universidade de Vassouras – UNIVASSOURAS – Rio de Janeiro (RJ) – Brasil

Introdução: A gasdermina D (GSDMD) atua como principal efetor da piroptose, um tipo de morte celular inflamatória diretamente envolvida na patogênese da sepse. A inibição da GSDMD tem sido proposta como estratégia terapêutica promissora, devido à sua capacidade de limitar as cascatas inflamatórias, preservar a barreira endotelial e aumentar a sobrevida em modelos experimentais.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi analisar os mecanismos moleculares pelos quais o dissulfiram inibe a piroptose mediada por GSDMD, avaliando seu potencial terapêutico na sepse e implicações clínicas no contexto de inflamação exacerbada e disfunção multiorgânica.

Método: Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando as bases PubMed e Scielo, com a combinação dos descritores “Gasdermins”; “Sepsis” e o operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram: artigos completos, gratuitos, em inglês, publicados entre 2020 e 2025. Foram encontrados 23 artigos; após exclusões, 5 publicações foram selecionadas.

Resultados: os resultados propõem o reposicionamento do dissulfiram, tradicionalmente utilizado no tratamento da dependência alcoólica, como agente terapêutico na sepse. O fármaco inibe a GSDMD, proteína-chave na piroptose. Após clivagem por caspases inflamatórias, o domínio N-terminal da GSDMD se oligomeriza e forma poros na membrana plasmática, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-18. O dissulfiram interfere nesse processo ao modificar covalentemente resíduos de cisteína, o Cys191, impedindo a oligomerização e a formação de poros. Como consequência, observa-se redução da inflamação sistêmica e preservação celular. Uma das implicações clínicas do dissulfiram é seu potencial em ser explorado como alvo terapêutico e biomarcador em pacientes com insuficiência cardíaca grave induzida por sepse, devido à expressão da GSDMD em cardiomiócitos. Esses achados evidenciam seu potencial translacional como modulador inflamatório.

Conclusão: A análise dos artigos revela o dissulfiram, como uma promissora estratégia terapêutica em doenças inflamatórias graves, como a sepse. Seu perfil farmacológico versátil decorre da inibição de múltiplas vias inflamatórias, incluindo a piroptose, estresse oxidativo e angiogênese patológica. Diante da complexidade da inflamação sistêmica, o dissulfiram, formulações com cobre e combinações com outras drogas surgem como alternativas terapêuticas relevantes. À luz das evidências recentes, o dissulfiram reafirma seu potencial de reposicionamento, destacando-se no tratamento de condições inflamatórias complexas.

Referências:

Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, Wang S. Gasdermin D in pyroptosis. *Acta Pharm Sin B*. 2021 Sep;11(9):2768-2782. doi: 10.1016/j.apsb.2021.02.006. Epub 2021 Apr 28. PMID: 34589396; PMCID: PMC8463274.

Guo W, Chen S, Li C, Xu J, Wang L. Application of Disulfiram and its Metabolites in Treatment of Inflammatory Disorders. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 2;12:795078. doi: 10.3389/fphar.2021.795078. PMID: 35185542; PMCID: PMC8848744.

Wang W, He Z. Gasdermins in sepsis. *Front Immunol*. 2023 Nov 3;14:1203687. doi: 10.3389/fimmu.2023.1203687. PMID: 38022612; PMCID: PMC10655013.

Shao R, Lou X, Xue J, Ning D, Chen G, Jiang L. Review: the role of GSDMD in sepsis. *Inflamm Res*. 2022 Nov;71(10-11):1191-1202. doi: 10.1007/s00011-022-01624-9. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35969260; PMCID: PMC9376580.

Xia S. Biological mechanisms and therapeutic relevance of the gasdermin family. *Mol Aspects Med*. 2020 Dec;76:100890. doi: 10.1016/j.mam.2020.100890. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800355; PMCID: PMC7704569.