



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Tratamento de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar

Crisbety Marlene Soares de Pinho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dra. Maria Inês Marques Vicente Lopes

Covilhã, maio de 2013

Dedicatória

Dedico esta dissertação a todas as pessoas que de alguma forma me apoiaram neste percurso, em especial aos meus pais.

Agradecimentos

Aos meus pais por todo o apoio, amor e me terem possibilitado a concretização de um sonho.
À Lili por ser a minha melhor amiga e confidente de todas as horas.

Ao Pedro por todo o apoio e carinho.

À minha orientadora, Dra. Maria Inês, por todo o apoio e dedicação a este trabalho, assim como por todo o rigor que me impôs.

À faculdade e a todos os meus amigos, com os quais partilhei muitas vivências nestes seis anos.

Resumo

A doença pulmonar obstrutiva crónica é uma das principais causas de incapacidade respiratória e a quarta causa de morte em todo o Mundo, sendo mais frequente no sexo masculino. A exposição ao fumo do tabaco é considerada o principal fator de risco ambiental, no entanto, existem outros fatores igualmente importantes como, por exemplo, a deficiência de alfa-1-antitripsina, a única desordem genética conhecida associada a esta patologia até aos dias de hoje. Esta enzima é maioritariamente produzida e sintetizada pelos hepatócitos sendo posteriormente distribuída através do sangue para os tecidos com especial importância fisiológica nos pulmões. É uma proteína de fase aguda e apresenta ação inibidora das proteases com particular afinidade para a elastase dos neutrófilos limitando a lesão dos tecidos por elastases em locais com inflamação. O fenótipo deficiente mais comum associado à doença é o PiZZ com grande diminuição dos níveis de alfa-1-antitripsina e elevado risco de desenvolver enfisema pulmonar e cirrose hepática, entre outras. Estudos epidemiológicos indicam que um valor limiar de 11 μmol (50mg/dL) ou aproximadamente 35% do nível médio normal é suficiente para proteger os pulmões.

A abordagem mais específica para tratar a deficiência de alfa-1-antitripsina é a reposição intravenosa dos níveis desta proteína na sua forma purificada de forma a obter níveis sanguíneos acima de 50mg/dL, limite a partir do qual se considera que o pulmão está protegido da acção da elastase. Esta terapêutica foi introduzida durante os anos 80, sendo praticadas doses semanais de 60mg/Kg de peso corporal. A prolastina é uma proteína plasmática que vem sendo administrada já há 20 anos em indivíduos com deficiência de alfa-1-antitripsina. Os critérios de seleção dos candidatos, atendendo que é uma terapêutica com custos elevados e para manter durante o resto da vida, são: idade superior a 18 anos, alfa-1-antitripsina inferior a 80mg/dL, não fumador ou ex-fumador há mais de 6 meses, obstrução brônquica estabelecida ou rápido declínio da FEV₁ superior a 120 mL/ano.

Assim sendo, o principal objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre a patologia do enfisema pulmonar, incidindo fundamentalmente na deficiência de alfa-1-antitripsina e analisar os critérios de inclusão para a terapêutica de substituição. Também se pretende descrever a população do estudo, conhecer a realidade do CHCB e analisar o benefício do tratamento no retardamento da progressão da doença.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos através das bases de dados electrónicas Pubmed, E-medicine, b-on, sciencedirect com as palavras-chave alpha-1-antitrypsine, prolastin, emphysema, entre outras. Será também realizado um estudo retrospectivo mediante a consulta de processos clínicos e bibliografia disponibilizada. Os dados referem-se a doentes com enfisema por défice de alfa-1-antitripsina do serviço de Pneumologia do CHCB.

Palavras-chave:

Enfisema; alfa-1-antitripsina; Prolastina; critérios de inclusão; TC; tratamento de reposição da AAT

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the principal causes of respiratory disability and the fourth leading cause of death worldwide, affecting most frequently male gender. The exposure to tobacco smoke is considered the major environmental risk factor. However, other factors are equally important, such as alpha-1-antitripsine deficiency, the only known genetic disorder associated to this pathology nowadays. This enzyme is mostly produced and synthesized by hepatocytes and distributed via blood to all tissues, with a special physiologic importance in the lungs. This protein is an acute phase protein inhibiting proteases, particularly the neutrophil elastase, confining tissue damage by elastase at local inflammation. The most common deficient genotype associated to disease is the PiZZ, demonstrating severe decrease of alpha-1-antitripsine levels and high risk of developing pulmonary emphysema and cirrhosis, among other. Epidemiological studies show that the 11 μ mol (50mg/dL) threshold value or about 35% of the medium normal level is sufficient to lung protection.

The most specific approach to treat the alpha-1-antitripsine deficiency is intravenous replacement of the purified form to obtain blood levels above 50mg/dL which is the limit thought to protect lungs from the elastase action. This therapy was introduced in the 80s when 60mg/dL doses were practiced. Prolastin is a plasmatic protein that has been administrated for 20 years in deficient alpha-1-antitripsine individuals. The candidate's selection criteria are: age over 18, alpha-1-antitripsine below 80mg/dL, non or ex smoker (quit for over 6 months), bronchial obstruction or quick FEV₁ decrease, being that decrease superior to 120mL/year. These criteria are important once this therapy requires high costs and needs to be maintained throughout life.

Therefore, the main objective of this paper is to review existing literature on the pathology of pulmonary emphysema, focusing primarily in alpha-1-antitrypsin and analyze the inclusion criteria for replacement therapy. It also intends to describe the study population, knowing the reality of CHCB and analyze the treatment benefit in slowing disease progression.

Methods: It was made a research of scientific articles through electronic databases Pubmed, E-medicine, b-on ScienceDirect with the keywords alpha-1-antitripsine, Prolastin, emphysema, among others. It will also be done a retrospective study by consulting clinical processes and bibliography available. The data refer to patients with emphysema related to alpha-1-antitrypsin deficiency of the Pneumology service of CHCB.

Keywords

Emphysema, alpha-1-antitripsin, inclusion criteria, CT, Alpha1-antitrypsin augmentation therapy

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vii
Abstract.....	x
Índice.....	xiii
Lista de figuras.....	xv
Lista de tabelas.....	xvii
Lista de acrónimos.....	xix
1 - Introdução.....	1
2 - Contextualização teórica.....	3
2.1 Aspetos genéticos.....	3
2.2 Aspetos epidemiológicos.....	7
2.3 Fisiopatologia molecular.....	10
2.4 Interação entre fatores genéticos e ambientais.....	17
2.5 Aspetos clínicos da deficiência de AAT.....	21
I. Enfisema pulmonar.....	21
II. Doença hepática.....	25
III. Vasculite sistémica e alterações renais.....	28
IV. Manifestações dermatológicas.....	29
V. Outras manifestações.....	29
2.6 Diagnóstico da deficiência de AAT.....	31
I. Determinação quantitativa e qualitativa de AAT.....	32
II. Provas de função pulmonar.....	36
III. Exames de imagem.....	40
IV. Parâmetros de progressão.....	42
2.7 Tratamento.....	44
I. Considerações gerais do tratamento do enfisema relacionado com a deficiência de AAT.....	44
II. Tratamento de reposição da AAT.....	52
III. Eficácia clínica: estudos já realizados.....	55
IV. Recomendações no tratamento de reposição.....	63
V. Prolastina.....	65
VI. Tratamentos em estudo.....	66
3 - Descrição de casos clínicos.....	69
4 - Conclusão/ Discussão.....	87
5 - Bibliografia.....	91
6 - Anexos.....	98

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da alfa1-antitripsina.....	3
Figura 2 - Níveis serológicos de AAT nos vários genótipos.....	5
Figura 3 - Frequências genéticas na Europa das variantes alélicas S e Z.....	7
Figura 4 - Estimativa da prevalência em Portugal dos diferentes genótipos de AAT.....	8
Figura 5 - Portugal: número e localização geográfica dos cinco tipos de genótipos de deficiência de AAT.....	8
Figura 6 - Imagens de hepatócitos com moléculas de AAT com mutação tipo Z.....	12
Figura 7 - Mutação tipo Z e consequências.....	14
Figura 8 - Modelo de patogénese da doença pulmonar na deficiência de AAT.....	20
Figura 9 - Algoritmo para o diagnóstico de deficiência de AAT.....	35
Figura 10 - Associação entre sintomas, classificação por espirometria e risco futuro de exacerbações.....	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Níveis serológicos de AAT nos vários genótipos.....	5
Tabela 2 - Alelos mais frequentemente envolvidos na deficiência de AAT.....	6
Tabela 3 - Frequência dos genes S e Z e prevalência.....	9
Tabela 4 - Estimativa do número de transportadores e combinações dos alelos deficientes S e Z.....	9
Tabela 5 - Fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC.....	18
Tabela 6 - Principais genótipos de AAT, níveis séricos e risco de doença.....	21
Tabela 7 - Definições de DPOC por ATS/ERS e GOLD.....	22
Tabela 8 - Sintomas típicos da doença pulmonar associada a deficiência de AAT.....	23
Tabela 9 - Características clínicas sugestivas de deficiência de AAT PiZZ na infância.....	26
Tabela 10 - Fatores de maior gravidade no prognóstico da doença hepática PiZZ na infância.....	27
Tabela 11 - Fatores de risco para doença hepática crônica em adultos com deficiência de AAT PiZZ e PiMZ/PiSZ.....	28
Tabela 12 - Relação entre o número esperado de casos de deficiência de AAT diagnosticados e o seu número real.....	31
Tabela 13 - Métodos disponíveis na determinação quantitativa dos níveis de AAT.....	34
Tabela 14 - Estádios GOLD.....	37
Tabela 15 - Critérios de inclusão para início do tratamento de reposição de AAT.....	64
Tabela 16 - Outros critérios para início do tratamento de reposição de AAT.....	64
Tabela 17 - Efeitos adversos do tratamento com prolastina.....	66
Tabela 18 - Tratamentos específicos para deficiência de AAT.....	69

Lista de Acrónimos

AAT	Alfa1-antitripsina
ATS	Sociedade Torácica Americana
CAT	Chronic obstructive pulmonary disease Assesment Test
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CLYs	Custo por ano de vida salvo
CO	Monóxido de carbono
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DLCO	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAD	Exames auxiliares de diagnóstico
ERS	Sociedade Respiratória Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second
FDA	Food and drug administration
FNT- α	Fator de necrose tumoral alfa
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Iniciativa Global para a doença pulmonar obstrutiva crónica
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMO	Índice de massa óssea
LPS	Lipopolissacarídeos
LTB-4	Leucotrieno B-4
mMRC	Modified British Medical Research Council Dyspnea Scale
NHLBI registry	National Heart, Lung and Blood Institute Registry
OLD	Oxigenoterapia de longa duração
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Péptidos antimicrobianos
PCR	Proteína C-reativa
PDE-4	Fosfodiesterase-4
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
RVPC	Redução do volume pulmonar cirúrgico
SU	Serviço de urgência
TC	Tomografia computadorizada
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial
VPPNI	Ventilação por pressão positiva não invasiva

Capítulo 1: Introdução

Um dos avanços mais significativos no campo da doença pulmonar obstrutiva crónica nos últimos 30 anos foi a descoberta da associação desta patologia com a deficiência hereditária de uma proteína sanguínea denominada alfa 1-antitripsina (AAT)(1). Esta deficiência foi descoberta em 1963 por Carl-Bertil Laurell e Sten Eriksson, os quais detetaram uma relação entre baixos níveis plasmáticos de AAT e sintomas de enfisema pulmonar (2-5). É a única desordem genética conhecida que conduz à DPOC, com cerca de 80% dos doentes a desenvolverem a doença entre os 30 e os 40 anos e estando apenas 1-3% dos casos de DPOC associados à deficiência de AAT grave (1, 6). Atualmente, a deficiência de AAT, também designada deficiência do inibidor da α 1-proteinase (7), é considerada um dos distúrbios hereditários mais comuns a nível mundial, com uma frequência comparável à da fibrose quística (3). Esta é uma deficiência de carácter autossómico codominante resultante da herança de dois alelos deficientes (1, 7-12). Nesta patologia os níveis de AAT encontram-se reduzidos no soro, pulmão e outros tecidos, com um elevado risco de desenvolvimento de enfisema pulmonar do tipo panacinar predominantemente basal (1, 3, 10).

Em 1998, com o objetivo de cumprir as recomendações da OMS para o estabelecimento de um registo internacional para a deficiência de AAT, foi formado o Registo Internacional Alfa-1 (3). Este registo consiste num projeto multinacional que envolve aproximadamente 20 países e é responsável pela organização de encontros científicos a cada 2 anos, nos quais são discutidos vários aspetos envolventes da patologia acima referida e também as últimas descobertas e pesquisas neste âmbito (3).

O principal objetivo deste trabalho é fazer uma revisão a alguma da bibliografia disponível sobre a deficiência de AAT, mais concretamente sobre a sua prevalência, a etiopatogenia, manifestações clínicas (incidindo fundamentalmente no enfisema pulmonar, o seu diagnóstico e o tratamento, mais concretamente a terapêutica de reposição da AAT e os critérios de inclusão para a mesma). Será também realizada uma análise descritiva dos doentes com enfisema relacionado com esta deficiência genética e que estão em tratamento de reposição com a prolastina, analisando vários aspetos relevantes inerentes ao doente e à sua doença, como por exemplo, a apresentação do doente no momento do diagnóstico, o tempo de evolução da doença, a taxa de infeções antes e após o tratamento e os benefícios subjetivos decorrentes do tratamento de reposição de alfa-1-antitripsina.

Outro dos objetivos prende-se com o incentivo a estudantes para a pesquisa e revisão bibliográfica de temas importantes para investigação, de forma a acompanharem a evolução da Medicina e se manterem atualizados durante o seu percurso como profissionais de saúde.

Pretende-se ainda que este trabalho possa servir de referência a médicos no decurso da sua atividade clínica e a estudantes das áreas da saúde no seu processo de aprendizagem.

Para a realização deste documento foi feita uma pesquisa de artigos científicos em várias bases eletrónicas (Pubmed, E-medicine, b-on, sciencedirect, cochrane) e livros. Os artigos encontrados foram filtrados, tendo sido estudados apenas os mais recentes e relevantes. Foram também consultadas as páginas oficiais eletrónicas da OMS, da ERS da Alpha-1 Association. Foram consultados os processos dos doentes com deficiência de alfa-1-antitripsina em tratamento de reposição e realizado um inquérito aos mesmos com o objetivo de analisar a sua evolução desde o início da terapêutica.

Capítulo 2: Contextualização teórica

2.1 - Aspetos genéticos

A AAT é uma glicoproteína de 52 kDa pertencente à família das proteínas SERPINA (serine proteinase inhibitor ou sistema Pi) e é codificada por um gene único localizado no cromossoma 14 (14q31-32.3) (1, 3, 7, 8, 11-13). É um inibidor da tripsina e também a maior anti-protease das vias aéreas (4). O gene SERPINA 1 que codifica a alfa-1 antitripsina é altamente polimórfico, com mais de 125 alelos identificados (6, 11). A deficiência grave de AAT no soro e tecidos decorre da herança de dois alelos deficientes do gene de AAT (11, 14).

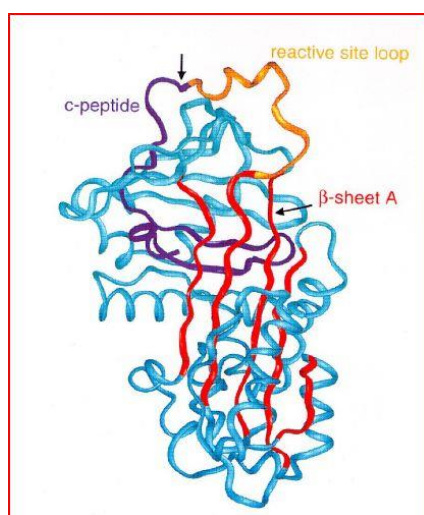


Figura 1: Estrutura da alfa-1-antitripsina: três folhas β e oito hélices α . O centro reativo contém o sítio de ligação da elastase neutrofílica com o resíduo de metionina. Este aminoácido é o mais importante já que é suscetível de conversão em sulfóxido de metionina pelos oxidantes do fumo do tabaco, tornando a AAT menos potente na inibição da elastase neutrofílica. As alterações conformacionais da proteína conferem-lhe múltiplos papéis patofisiológicos (16).

A designação alfabética das variantes alélicas - de A a Z - baseia-se na sua mobilidade num campo eletroforético em pH alcalino (1, 14). As variantes mais rápidas são designadas pelas primeiras letras e são aquelas que migram no campo mais rapidamente, sendo a variante Z a mais lenta (14). O genótipo predominantemente normal é o PiMM (mobilidade média) (M1Ala, M1Val, M2, M3) e é encontrado em aproximadamente 90% da população global (1, 6, 7, 9, 11, 14) com níveis de AAT normais (superiores a $20\mu\text{mol/L}$) (11) e em 94-96% da população

caucasiana (14). O alelo M1 consiste na substituição de Ala 213GCG por Val GTG, o alelo M2 na de Arg 101 CGT por His CAT, M3 na de Glu 376 GAA por Asp GAC e o alelo S na substituição de Glu264 GAA por Val GTA (6).

O alelo deficiente mais frequentemente associado ao enfisema é o alelo Z, constituindo 95% dos casos de deficiência de AAT, estando também associado a esta patologia o alelo S em 5% dos casos (1, 6, 7, 9). O alelo Z resulta da mutação do ácido glutâmico por lisina na posição 342 como resultado da mutação de uma única base de GAG para AAG (1, 6, 15). Esta substituição resulta na alteração da configuração tridimensional da molécula, o que leva à sua agregação ao retículo endoplasmático rugoso do hepatócito com conseqüente diminuição da secreção de AAT no fígado assim como dos valores circulatórios para valores aproximadamente 10% a 15% do normal (1, 7, 9). Cerca de 2-3% dos caucasianos são heterozigóticos PiMZ (14). O alelo S resulta da substituição do aminoácido glutamina da posição 264 pelo aminoácido 264 (16).

Assim sendo, o genótipo mais comum na população é o PiMM (PiM2PiM3) e o genótipo deficiente mais comum associado a alto risco de desenvolver doença pulmonar é o PiZZ (1, 15). Aproximadamente 95% dos doentes com deficiência de AAT grave são homozigóticos para PiZZ enquanto os heterozigóticos PiZS têm aproximadamente 1/3 do nível de alfa 1-antitripsina sérica com atividade normal (6). Na forma clássica, esta mutação genética conduz à produção de AAT anormal no fígado, que conseqüentemente leva a níveis diminuídos de AAT no sangue e tecidos para valores 10 a 20% dos normais (sendo a AAT produzida 5 vezes menos efetiva na inibição da elastase dos neutrófilos) (7, 11). Na forma PiZZ as concentrações da proteína em questão encontram-se geralmente abaixo de 50mg/dL (14). Esta alteração genética leva também a uma maior suscetibilidade dos pulmões à ação da elastase neutrofílica ativada libertada pelas células inflamatórias (11) e a um declínio acelerado do volume expiratório forçado ao primeiro segundo com um aumento no risco de DPOC e cirrose hepática (9, 12, 15, 17). A deficiência grave de AAT no pulmão conduz a enfisema prematuro do tipo panacinar em idade jovem (12) com maior afetação das bases e frequentemente a bronquite crónica e, em menor grau, a bronquiectasias (1).

Existem ainda outros genótipos associados a deficiência grave de AAT: PiZS, PiZM e Pi* (7). As raras variantes “null” estão associadas a níveis de AAT indetetáveis (11). Dado que ambos os alelos (maternos e paternos) podem ser detetados, esta é uma doença de transmissão codominante (16).

Os genótipos de AAT que conferem um aumento no risco de desenvolvimento de enfisema pulmonar são aqueles nos quais os alelos deficientes ou null estão combinados em homo e heterozigotia, conduzindo a níveis plasmáticos inferiores aos de proteção (50mg/dL) (14). Com base nos níveis plasmáticos e função de AAT, as variantes são categorizadas em (14, 18):

- Normal (nível sérico e função normais): genótipo PiMM encontrado em 95% da população caucasiana com níveis plasmáticos normais (acima de 80mg/dL);
- Deficiente: nível sérico reduzido para menos de um terço dos valores normais; níveis plasmáticos inferiores a 80mg/dL. A variante Z é a variante deficiente mais frequente enquanto a variante S é mais frequente na área do Mediterrâneo e associa-se nos homocigóticos a níveis plasmáticos de aproximadamente 60% do normal;
- Null: variante rara, associa-se a níveis de AAT circulantes indetetáveis no plasma;
- Disfuncional: conduz a função anormal da proteína AAT, como por ex., a AAT Pittsburgh, a qual não é inibidora da elastase mas sim da trombina e a variante PiF, na qual há reduzida associação com a elastase (14, 18).

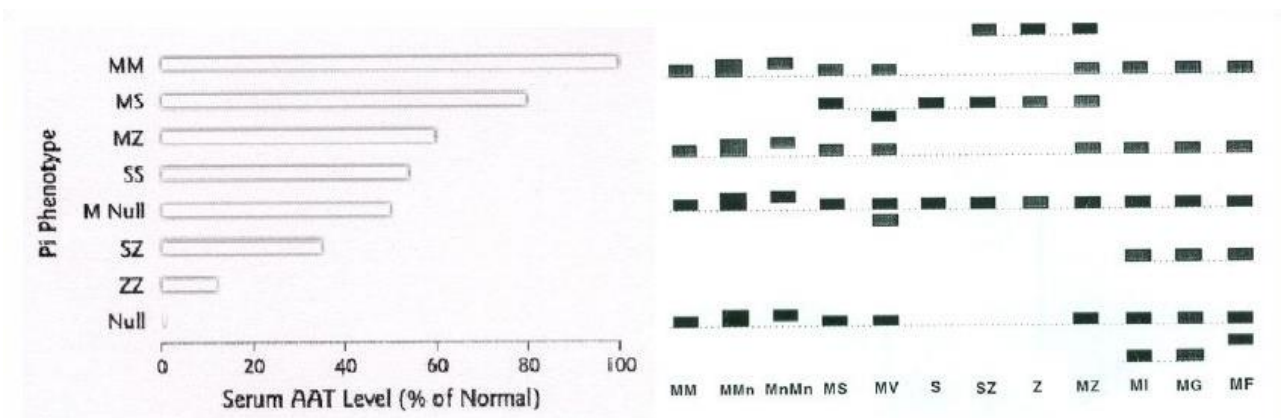


Figura 2: Níveis serológicos de AAT nos vários genótipos. Estes vários genótipos correlacionam-se com os níveis de AAT no soro, mas são dependentes do estado inflamatório do doente. A doença hepática clinicamente significativa apenas ocorre nos PiZZ e a doença pulmonar clinicamente significativa está associada aos genótipos Null, PiSZ e PiZZ (16).

Tabela 1: Níveis serológicos de AAT nos vários genótipos (20).

Genótipo	μM	mg/dL
MM	20-48	150-350
MZ	17-33	90-210
SS	15-33	100-200
SZ	8-16	75-120
ZZ	2,5-7	20-45
Null	0	0

A tabela 2 mostra as variantes alélicas mais frequentes, juntamente com o tipo de mutação e os aspetos clínicos associados (18, 19).

Tabela 2: Alguns dos alelos mais frequentemente envolvidos na deficiência de AAT, mutações respetivas e aspetos clínicos envolvidos. O alelo Z é deficiente e também disfuncional (18).

Alelos	Tipo de mutação	Doença (s) associada (s)
<u>Variantes normais</u> M (vários subtipos)	Substituição (1 par de bases)	Nenhuma
<u>Variantes deficientes</u> S	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar
Z	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
Mmalton	Deleção (3 pares de bases)	Pulmonar, hepática
Siiyama	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
<u>Alelos nulos</u> QO (subtipos)	Deleção ou substituição	Pulmonar, eventualmente hepática
<u>Alelos disfuncionais</u> Pittsburgh	Substituição (1 par de bases)	Diátese hemorrágica
Z	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática

A transcrição do gene em questão não é um processo simples e envolve algumas proteínas na expressão genética (3). Neste âmbito, dois grandes promotores são de referir: o promotor hepatocitário maior que promove a expressão do gene no fígado e o promotor monocitário que promove a expressão nas outras células, como por exemplo, nos hepatócitos (3, 16). Estes dois tipos de promotores são distintos e intervêm sob diferentes mecanismos (16). Os promotores regulam a expressão no estado normal, enquanto alguns elementos do ADN conhecidos como potenciadores (enhancers) a regulam durante os processos inflamatórios (3, 16). Diversas moléculas estão ligadas a este processo de regulação, como o fator nuclear hepatocitario-1 α e o fator nuclear hepatocitário 4 (3, 16). A regulação humoral é mediada por citocinas particularmente a interleucina-6 e a oncostatina-M (3, 16). Estas citocinas estão ligadas ao promotor hepatocitário e intervêm segundo diferentes mecanismos (16). Para promoção em outras células a família Sp1 tem um papel muito importante (3).

2.2 - Aspetos epidemiológicos

De acordo com o Alpha-1 Association, vários são os dados relacionados com a deficiência de AAT a ter em conta (20):

- Estima-se que a deficiência de AAT afete 1 em cada 2500 pessoas nos EUA;
- Neste país mais de 12 milhões de pessoas têm sido diagnosticadas com DPOC, das quais em aproximadamente 3% se prevê que possuam esta deficiência genética;
- Uma estimativa de 20 milhões de pessoas nos EUA é transportadora não diagnosticada de uma cópia anormal do gene que causa esta deficiência, transmitindo-a à descendência
- Desde o início dos sintomas pulmonares até ao diagnóstico estão envolvidos uma média de três médicos e sete anos de evolução da doença;
- Aproximadamente 10 a 15% de todos os transplantes hepáticos estão associados à alteração genética em questão;
- A deficiência de AAT é a condição genética mais frequentemente associada a transplante hepático pediátrico (20).

Segundo o relatório Orphanet sobre a prevalência de doenças raras publicado em novembro de 2012, a prevalência da deficiência de AAT na Europa é de 33/100000 indivíduos (21). A frequência do alelo Z é maior nos países escandinavos, Europa do norte e médio oriente e extremamente raro nos asiáticos e descendentes de Africanos (2). Na Europa, o alelo Z predomina no sul da Suécia, Dinamarca, Holanda e Grã-Bretanha (2). O alelo S é mais frequente em Espanha e Portugal (16). No mundo, estima-se que o número de portadores de variantes deficientes possa chegar aos 3,4 milhões (18) e estima-se que a deficiência de AAT esteja presente em aproximadamente 1 em cada 200 doentes com DPOC (22).

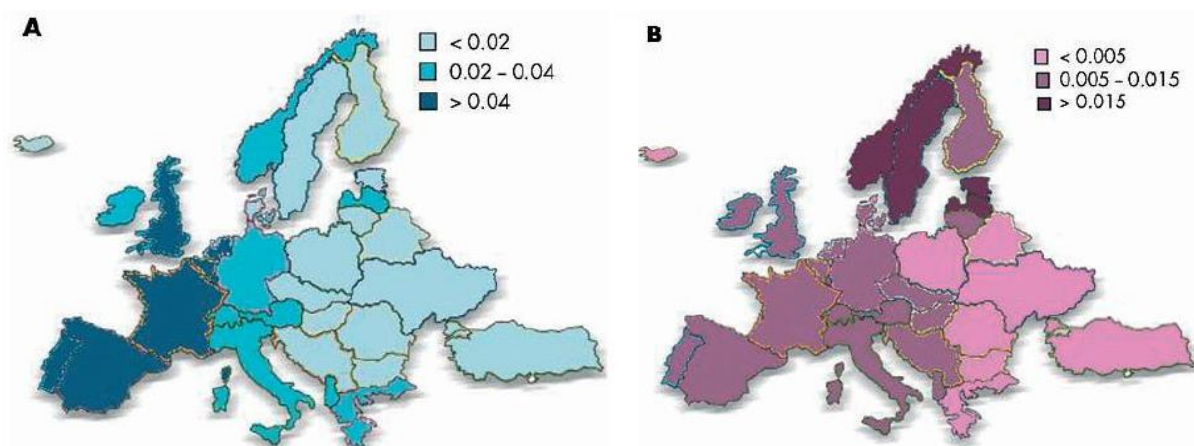


Figura 3: Frequências genéticas na Europa das variantes alélicas S (A) e Z (B) (23).

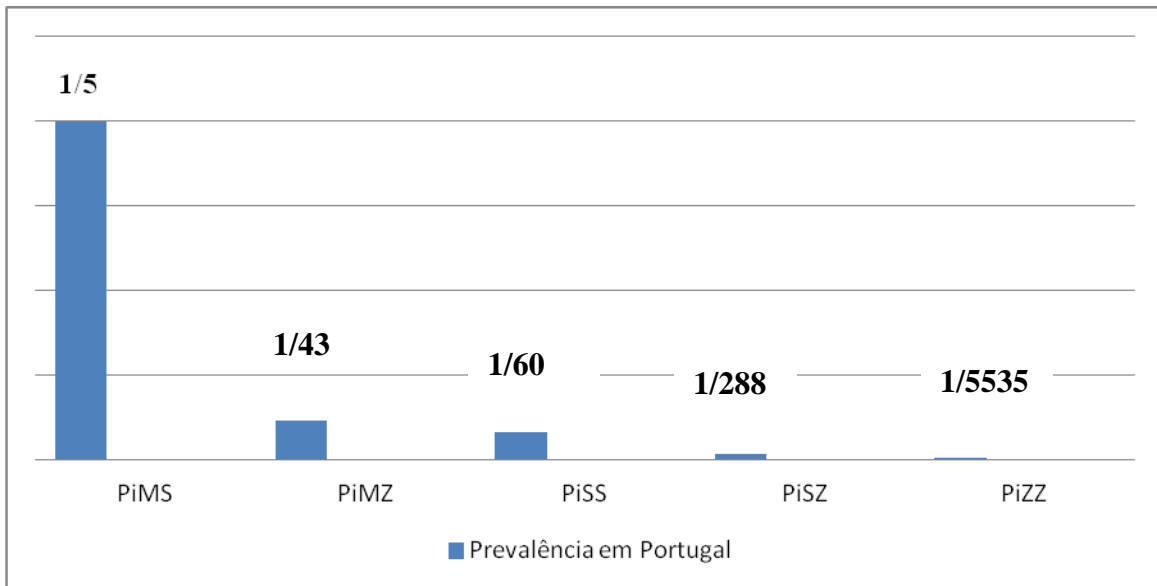


Figura 4: Estimativa da prevalência em Portugal dos diferentes genótipos de AAT (49).

Em seguida são apresentados os resultados de um estudo realizado por Serres FJ. e colegas publicado em 2003 sobre a epidemiologia da deficiência de AAT no Sul da Europa (França, Itália, Portugal e Espanha) (24).

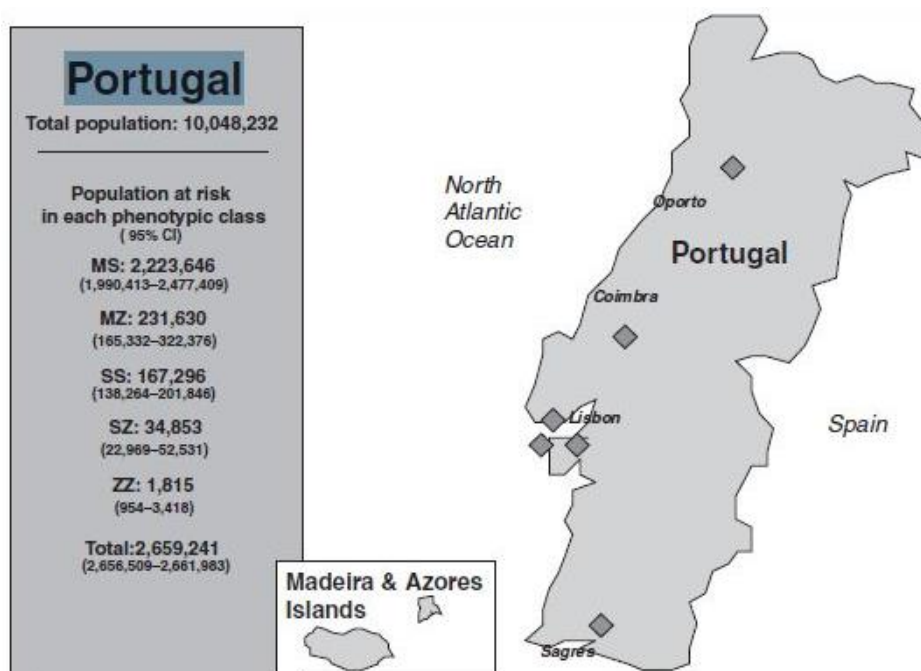


Figura 5: Portugal: número e localização geográfica dos cinco tipos de genótipos de deficiência de AAT com base em vários estudos (23).

Tabela 3: Frequências dos genes S e Z e prevalência dos genótipos Pi (23).

Country	Total population	Gene frequency		Calculated prevalence of Pi phenotypes: 1/x (Hardy-Weinberg)					
		PiS 1000	PiZ 1000	MS	MZ	SS	SZ	ZZ	Total
France	59,329,691	69 (66-72)	10.9 (9.7-12.4)	8 (7-8)	50 (44-56)	210 (192-231)	663 (560-785)	8360 (6549-10,680)	6.52 (6.51-6.52)
Italy	57,634,327	24.8 (23-26)	12.8 (11.7-14.0)	22 (19-22)	40 (37-44)	1623 (1428-1845)	1574 (1349-1836)	6104 (5098-7130)	13.4 (13.4-13.5)
Portugal	10,048,232	86 (84-87)	12.9 (11.7-14)	5 (4-5)	43 (31-61)	60 (50-73)	288 (191-437)	5535 (2940-10,533)	3.78 (3.7-3.8)
Spain	39,996,671	109 (104-114)	9 (7.8-10.9)	5 (5-5)	61 (52-73)	84 (77-92)	496 (401-6120)	11,680 (8386-16,295)	4.49 (4.4-4.5)

Tabela 4: Estimativas dos números de transportadores e das combinações de alelos deficientes S e Z (23).

Country	Total population	Calculated numbers of carriers and deficiency allele combinations (Hardy-Weinberg Equilibrium statistics)					Total
		MS	MZ	SS	SZ	ZZ	
France	59,329,691	7,748,038	1,236,256	300,517	95,899	7651	9,388,361
Italy	57,634,327	2,776,371	1,431,613	35,514	36,625	9443	4,289,566
Portugal	10,048,232	2,223,646	231,630	167,296	34,853	1815	2,659,241
Spain	39,996,671	7,824,692	659,249	494,858	83,386	3513	9,065,699
Total	167,008,921	20,572,747	3,558,748	998,185	250,763	22,422	25,402,867

2.3 - Fisiopatologia molecular

A AAT, com uma semivida plasmática de 4-5 dias, é sintetizada e secretada pelos hepatócitos em 80% dos casos a um ritmo de 34 mg/Kg/dia e, em menor quantidade, pelo sistema mononuclear fagocítico, macrófagos alveolares, ilhotas pancreáticas, enterócitos, epitélios intestinal, respiratório e da córnea e células cancerígenas, sendo posteriormente libertada no sangue onde atinge valores de 1-2 g/L e através do qual chega aos pulmões (1, 8, 9, 11, 15, 18). A fração circulante da AAT corresponde a cerca de 40% do nível total da proteína; o restante é encontrado no compartimento extracelular, nos tecidos corporais como pulmões, onde fará parte do sistema de defesa tecidual contra a elastólise (18). Apesar de ser maioritariamente produzida no fígado, em situações inflamatórias o pulmão tem a capacidade de produzir um terço da quantidade produzida no primeiro órgão (3). É solúvel em água, 80% das proteínas plasmáticas desta família difunde-se por todos os tecidos, tendo especial importância fisiológica no interstício pulmonar e 10% atinge os fluidos biológicos (8, 9). A variante Z da molécula, a mais frequentemente associada a doença pulmonar, resulta de um RNAm e taxa de síntese de antitripsina normal, sendo apenas 15% libertada na circulação (25). A deficiência ocorre porque aproximadamente 85% da AAT sintetizada é bloqueada nas vias hepáticas secretoras terminais podendo ser vista como grandes inclusões intracelulares no citoplasma dos hepatócitos (27). Nas variantes null, onde nenhuma proteína AAT é produzida, não ocorrem estas inclusões e não há doença hepática (25).

A AAT normalmente circula no soro em concentrações de 120-200mg/dL (14). É uma proteína de fase aguda e apresenta como função principal a inibição da tripsina, proteinase-3, catepsina G, ativador do plasminogénio e elastase neutrofílica, com particular afinidade para última (3, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 26) sendo o inibidor das proteases mais prevalente no soro humano (10, 27). Presente em grandes quantidades no sangue (mais de 1,34mg/mL), a sua função consiste em limitar a lesão do tecido por proteases nos locais com inflamação (3, 13, 15). O principal papel biológico da AAT é inibir a elastase neutrofílica, a qual é libertada no pulmão em resposta à inflamação ou infeção degradando a elastina do tecido pulmonar saudável assim como a sua membrana basal e outros componentes da matriz (3, 7, 13, 27). A elastase neutrofílica consiste numa endopeptidase extracelular capaz de degradar a elastina (14) de destruir as principais proteínas da parede alveolar (6, 14) causando dano direto às células epiteliais e a todo o tecido pulmonar e também de estimular a hiperplasia das células produtoras de muco com o seu consequente aumento (3). É libertada pelos neutrófilos quando estes penetram a parede alveolar por quimiotaxia induzida pelo fumo do tabaco (26, 27). Intervém também ao nível da defesa primária por dano ciliar, na quebra de imunoglobulinas e dos produtos do complemento e participa na destruição dos microrganismos (3). Durante processos inflamatórios, infeções, cancro, doença hepática e gravidez, as suas concentrações plasmáticas aumentam mais do que 2mg/mL (3). A elastina participa na formação dos

alvéolos; à nascença, um recém-nascido de termo apresenta 150 milhões de alvéolos, os quais aumentam para 400 milhões na idade adulta (3).

A AAT atua não apenas nos pulmões mas também em vários tecidos do corpo (9). Tem a capacidade de bloquear a ativação neutrofílica por inibição da adesão à fibronectina (3). Inibe a libertação de interleucina-8 nasal por neutrófilos em resposta aos lipopolissacarídeos bacterianos, assim como a de FNT- α (fator de necrose tumoral α), IL-1 β (interleucina-1 β) e proteína quimioatrativa do monócito (3). Mutuamente, a libertação de IL-10 (interleucina-10), uma citocina anti-inflamatória, aumenta passadas 18 horas (3). Assim sendo, parece que a AAT aumenta a resposta precoce aos LPS (lipopolissacarídeos) mas a longo termo funciona como sua supressora (3).

Para além da sua ação nas vias proteolíticas, a AAT exibe assim também atividades anti e pró-inflamatórias, o que sugere a existência de um recetor intracelular e um amplo papel protetor da AAT no pulmão e na lesão orgânica sistémica (7, 9, 11, 15, 18). Outras funções são a imunomodulação e a inibição da resposta imune in vivo e in vitro, estimulação do reparo tecidual e produção de matriz e ação anti-microbiana (3, 9, 11), inibição da apoptose nas células vasculares endoteliais pulmonares (11), efeitos na regulação do volume do fluido epitelial pulmonar (11). A sua deficiência está associada a uma menor proteção pulmonar da ação das enzimas dos neutrófilos ativados (8) conduzindo a degradação acelerada da elastina e diminuição da função ventilatória (6), pelo que indivíduos com deficiência grave de AAT (fenótipo PiZZ com concentração de AAT no soro inferior a 11 μ M) desenvolvem de forma precoce e rapidamente progressiva destruição irreversível do tecido pulmonar com consequente enfisema pulmonar (1, 13, 28). O prejuízo destes mecanismos protetores na deficiência de AAT parece contribuir para a patogénese da doença pulmonar e, no futuro, pode aumentar o alcance e as indicações do tratamento de reposição da AAT (11).

Além dos níveis teciduais reduzidos de AAT, a mutação mais comum Z torna a proteína sujeita à formação de polímeros, contribuindo para a lesão pulmonar (18). As alterações conformacionais na molécula AAT tipo Z resultantes da mutação genética conduzem a polimerizações espontâneas irreversíveis, tanto nos hepatócitos como nas células pulmonares, com formação de longas cadeias da molécula de AAT e sua acumulação no retículo endoplasmático das células hepáticas e consequente libertação em apenas pequenas quantidades na circulação (3, 7, 11, 16, 18) (ver imagem 6). Estas alterações contribuem também para o processo inflamatório associado (3, 7, 11, 18). Apesar de este processo poder ocorrer em condições normais, alguns fatores como altas concentrações de proteína Z, temperaturas elevadas e variações de pH facilitam este processo de polimerização (18, 29). Como resultado, apenas 15% das moléculas produzidas atingem a circulação, levando à redução dos seus níveis séricos (18). Além da proteína Z, também a Mmalton e outras podem sofrer polimerização (18). Foi observado que estas AAT polimerizadas pró-inflamatórias estão co-localizadas com os neutrófilos nas paredes alveolares sendo os próprios polímeros os

quimioatraentes dos neutrófilos e outras células fagocitárias ou os estimulantes da sua libertação (3, 7, 11). Este dado explica em parte o fato de os indivíduos com deficiência de AAT terem um grande número de neutrófilos no parênquima pulmonar em comparação com indivíduos normais (11). Deste modo, a transição de um monómero para um polímero converte uma molécula anti-inflamatória numa molécula pró-inflamatória, funcionando assim como um mecanismo adicional para o desenvolvimento da doença pulmonar (3). Além disso, as moléculas AAT tipo Z inibem a elastase neutrofilica em menor grau que as do tipo M (11).

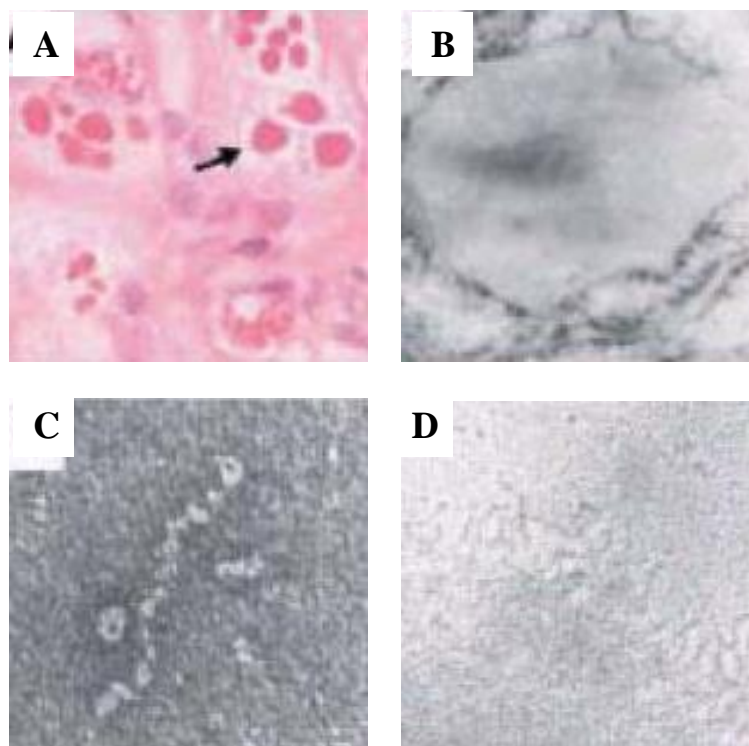


Figura 6: **A** - A AAT tipo Z é retida nos hepatócitos como inclusões intracelulares. Estas inclusões são PAS positivas e resistentes à diástase (seta) e associam-se a hepatite neonatal e a carcinoma hepatocelular. **B** - Microfotografia eletrónica de um hepatócito com AAT tipo Z acumulado no retículo endoplasmático rugoso. Estas inclusões são constituídas por cadeias de polímeros de AAT, tal como se verifica em **C** num doente PiSS e em **D** num doente PiZZ (28).

A variante S da deficiência de AAT resulta numa proteína instável que é facilmente degradada fora dos hepatócitos, afetando o seu tempo de semi vida e a concentração de AAT (16).

Estudos epidemiológicos indicam que um valor limiar de 11umol (50mg/dL) ou de aproximadamente 35% do nível médio normal é suficiente para proteger os pulmões da ação da elastase neutrofílica (1, 9, 15).

Deste modo, o enfisema é o resultado de um desequilíbrio entre os neutrófilos elastase e anti-elastase no pulmão (1), ou seja, é o desequilíbrio entre proteases e anti proteases que conduz á destruição alveolar, a qual por sua vez, leva a um rápido declínio do FEV₁ e a enfisema pulmonar em idades precoces (7, 10). Enquanto os neutrófilos elastase têm a capacidade de destruir a elastina e outros componentes do tecido, os anti-elastase são responsáveis pela proteção dos pulmões contra a dita enzima (1). Esta teoria é a do desequilíbrio elastase/anti-elastase do enfisema (3, 14) ou protéase-antiprotease (4). De acordo com a teoria tanto um excesso de atividade da elastase como uma deficiência na atividade anti-elastase (defesas do pulmão) podem levar ao desenvolvimento de enfisema (1, 9, 14) sendo este desequilíbrio o que conduz a um excesso de atividade proteolítica e lesão alveolar (17) conduzindo a degradação da elastina e outros componentes da matriz extracelular do trato respiratório inferior (14). Esta hipótese baseia-se na evidência de que a AAT é a maior defesa anti-elastase nos espaços alveolares e que doentes com deficiência de AAT severa têm pouca ou nenhuma AAT nos seus alvéolos e são propensos a desenvolver enfisema destrutivo (14). Esta teoria ganhou rapidamente aceitação como modelo para o desenvolvimento de enfisema nos doentes com deficiência de AAT mas também para o desenvolvimento de enfisema por tabagismo (4).

As complicações clínicas mais frequentes da deficiência de AAT são, em primeiro lugar, doença pulmonar obstrutiva crónica do tipo enfisema pulmonar e, em segundo (10-15%), doença hepática (14). O enfisema está maioritariamente localizado nos lobos inferiores do pulmão enquanto os fumadores com genótipo normal têm doença predominante nos lobos superiores (26, 27). A DPOC envolve a remodelação dos segmentos das grandes vias aéreas e a destruição das pequenas vias e estruturas alveolares (15). A doença hepática está frequentemente presente nos recém-nascidos como hepatite neonatal de grau variável, nas crianças como colestase, resolvendo geralmente na adolescência (14). Nos adultos está presente sob a forma de icterícia e hepatomegália e em raros casos pode evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (3, 7, 11, 26). No entanto, evidências recentes sugerem que a cirrose e o carcinoma hepático afetam 30-40% dos doentes com deficiência de AAT por volta dos 50 anos e são uma causa significativa de morte nos indivíduos não tabagistas com genótipo PiZZ (14). Estes indivíduos apresentam também, embora raramente, maior suscetibilidade de desenvolver outras doenças inflamatórias crónicas tais como vasculite sistémica, asma brônquica, fibromialgia (9, 11, 15), panniculite necrotizante (7, 9, 11, 15), bronquiectasia (7) e doenças auto-imunes como lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide (2). Um terço dos restantes doentes pode ficar assintomático para o resto da vida (9).

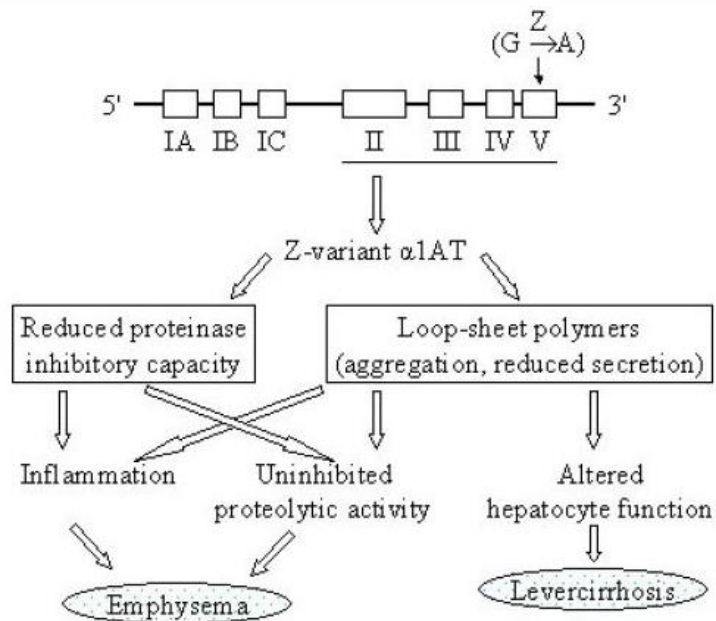


Figura 7: O alelo Z é o defeito genético mais importante na deficiência de AAT. Consiste numa mutação única no gene, numa substituição do aminoácido glutamina na posição 342 por lisina. O alelo Z resulta em polimerização nos hepatócitos e diminuição da concentração de AAT no soro. Por isso, estratégias que visem aumentar os níveis da proteína assim como o desenvolvimento de péptidos que possam seletivamente inibir a polimerização do alelo Z são as novas abordagens terapêuticas em estudo (16).

Os mecanismos para o desenvolvimento de enfisema nos indivíduos PiZZ dependem de dois fatores: diminuição da atividade da AAT tipo Z em comparação com o tipo M e redução dos níveis de AAT que atingem os pulmões, o que permite a consequente atividade da elastase neutrofílica, com isso aumentando a destruição proteolítica (3, 12). Recentemente têm sido identificados outros genótipos que conduzem à produção de uma proteína que como inibidora da elastase é disfuncional mas que é libertada em níveis normais na corrente sanguínea levando a elevado risco de desenvolver enfisema (7).

Um outro problema na deficiência de AAT não é existir muita AAT pequena e alterada mas sim existir muita nos locais errados (3). A acumulação de AAT tipo-Z nos retículos endoplasmáticos dos hepatócitos causa mecanismos de stress nos mesmos, cuja resposta consiste na expressão de novos genes cujos produtos têm como objetivo a restauração da função do retículo endoplasmático, podendo, no entanto, também ser pro-inflamatórios (3, 7). Para além desta resposta proteica, ocorrem também mecanismos de apoptose, aumento da produção de IL-8 e quimioatração de neutrófilos, o que permite concluir que a doença pulmonar relacionada com deficiência de AAT não se deve puramente a falta de antiproteases na superfície do epitélio respiratório (3).

Estudos anteriores mostraram um aumento do número de neutrófilos e maior grau de inflamação nos doentes com deficiência de AAT, sendo este maior recrutamento de neutrófilos responsável pela maior rapidez com que se dá a destruição do pulmão nesta patologia (28). Grandes quantidades de neutrófilos foram encontradas no lavado broncoalveolar e nas biópsias pulmonares de doentes com DPOC mesmo quando estes se encontravam estáveis e há evidências de que o declínio no FEV₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) está relacionado com a neutrofilia (28, 29). O FEV₁ é a marca da DPOC já que é afetado pela inflamação e remodelação das pequenas vias aéreas assim como pela destruição enfisematosa dos espaços aéreos terminais (6). Na saliva de doentes com deficiência de AAT a atividade da elastase é muito maior nos indivíduos PiZZ, com níveis aumentados de FNT- α (fator de necrose tumoral alfa) e LTB₄ (leucotrieno B₄) (3). O LTB₄ e a interleucina-8 (IL-8) são potentes agentes quimiotáticos capazes de promover a migração trans-endotelial dos neutrófilos, os quais constituem as primeiras células recrutadas para as vias aéreas aquando de infeções respiratórias agudas (17, 28, 29). Aumentos nas concentrações de ambos foram encontrados nas secreções de doentes com DPOC, particularmente naqueles com deficiência de AAT (17, 28, 29). Hubbard e colegas concluíram que o LTB₄ produzido pelos macrófagos era o mais importante mecanismo para o recrutamento de neutrófilos e mostraram que a não inativação da atividade da elastase era a razão para a sua produção(3, 28).

Estudos têm mostrado claramente que menos de 60% dos doentes com deficiência de AAT grave desenvolve significativa limitação do fluxo aéreo (14). Isto sugere que em muitos casos a deficiência de AAT por si só não é suficiente para induzir enfisema (14). Tem também sido sugerido que o enfisema pulmonar se desenvolve quando os mecanismos de reparação das fibras de elastina são dominados pela atividade massiva da elastase por reações inflamatórias (14).

Péptidos antimicrobianos (PA) são produzidos por células epiteliais, neutrófilos e macrófagos e foi demonstrado que estimulam o epitélio, a angiogénese e os sistemas imunes inato e adaptativo (3). Estes péptidos também conhecidos como α -defensinas estão aumentados nos doentes com deficiência de AAT e poderão atuar como mediadores inflamatórios (3).

Recentemente, tem havido crescente evidência de interações entre a serpina e enzimas como catepsinas ou capases, o que levou a descoberta de um provável papel protetor e antimicrobiano desta classe de moléculas (11).

O enfisema relacionado com a deficiência de AAT apresenta algumas diferenças do enfisema causado pelo tabagismo como o facto de a caspase-9 ser estimulada, encontrando-se em níveis superiores e a catepsina-B, também uma protease, ser sub-regulada, encontrando-se em níveis inferiores (3). Existem também outras alterações relacionadas com a biossíntese proteica, as vias energéticas, e possivelmente, a transferência de eletrões e o mecanismo

celular de defesa, o que sugere que na deficiência de AAT existe um comprometimento tanto no metabolismo proteico como energético (3).

Os estudos dos últimos 10 anos têm demonstrado que a patogénese da DPOC, particularmente do enfisema, envolve outros processos biológicos que interagem com a inflamação pulmonar e com o mecanismo protease/anti protease (15). O tecido enfisematoso é caracterizado por abundantes transcritos que codificam proteínas envolvidas na inflamação, resposta imune e proteólise (3). Esta grande complexidade explica a falta de sucesso de algumas terapêuticas que tentam controlar a inflamação e a proteólise da matriz extracelular (15). Foi já referido o papel da polimerização das moléculas de AAT na inflamação. Para além disso, a inativação oxidativa da AAT parece exercer um importante papel na regulação local desta antiproteínase e talvez nos efeitos do fumo do tabaco no pulmão ate em indivíduos com AAT normal (7).

O VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) é uma de muitas moléculas ligadas á preservação estrutural do pulmão e, uma vez diminuída, é causa de destruição pulmonar enfisematosa por apoptose celular e destruição alveolar (15).

Apoptose celular, proteases da matriz extracelular e mecanismos de stress oxidativo interagem mutuamente na destruição da manutenção do equilíbrio alveolar e promovem o seu dano conduzindo a enfisema (15). Mais recentemente, também a senescência celular alveolar tem sido atribuída a enfisema, facto este sugerido pela demonstração de que o fumo do tabaco provoca senescência celular in vitro, o pulmão enfisematoso humano expressa marcadores de senescência e as células sanguíneas mononucleares mostram diminuição da telomerase (15). Na verdade, pulmões enfisematosos mostram sinais de stress oxidativo frequentemente associado a dano no ADN e de senescência nas culturas celulares e in vivo (15).

Estudos recentes têm mostrado que oxidantes no fumo do tabaco oxidam resíduos de metionina presentes no sítio ativo da AAT conduzindo ao enfraquecimento da sua função anti-proteínase (11).

Atualmente, tem sido sugerido que a inflamação da DPOC pode ser devida também a um componente auto-imune que conduz a extensa lesão aquando da exposição crónica do pulmão ao fumo do tabaco (15). Esta hipótese “auto-imune” pode explicar a progressão da doença e a persistência da inflamação apesar da cessação tabágica (15). Em sequência desta hipótese, acredita-se que todo o processo patológico envolve processos moleculares endógenos de destruição que superam a capacidade do pulmão para reparar e manter a sua estrutura, já que: a destruição da matriz extracelular provoca inflamação e sensibiliza as células do sistema imunitário; a apoptose e o stress oxidativo ativam a sinalização molecular lipídica próapoptótica estimulando ainda mais a sua síntese e o RNA viral sensibiliza e acelera a apoptose e a inflamação alveolar (15).

2.4 - Interação entre fatores genéticos e fatores ambientais

O principal fator de risco no enfisema com deficiência de AAT é o tabagismo (12, 29). Somente 60% dos indivíduos com deficiência de AAT desenvolvem DPOC o que sugere que apenas a deficiência de AAT não é suficiente para causar a patologia em questão, sendo o tabagismo o maior cofator patogénico (11). Os vários genótipos explicam a elevada suscetibilidade entre o tabagismo e DPOC (30). Apenas uma pequena proporção de doentes com DPOC apresenta a variante deficiente Z e nem todos estes doentes fumadores desenvolvem doença pulmonar (30). A alteração da homeostase entre proteinase-antiproteinase é estimulada pelo tabagismo, o qual está associado a excessiva atividade da elastase, degradação da elastina no parênquima pulmonar e por fim, a desenvolvimento de enfisema (11).

Estudos recentes mostram que indivíduos tabagistas com o genótipo PiZZ apresentam um elevado risco de desenvolverem doença, tornando-se mais cedo sintomáticos, com aparecimento de dispneia a uma idade média de 40 anos (1, 13). Também mostram que os fumadores com deficiência de AAT e doença pulmonar terão uma esperança média de vida 10 anos inferior àquela dos não fumadores com a mesma patologia (1). Apesar de o enfisema pulmonar estar altamente associado ao tabagismo estima-se que apenas 15% dos fumadores irão apresentar sintomas da patologia em questão, enquanto quase todos os fumadores com deficiência hereditária PiZZ irão desenvolver enfisema em idade jovem adulta (26, 27).

Vários fatores afetam a reação dos pulmões à exposição ao fumo do tabaco (3). Análises microscópicas mostraram que uma resposta pulmonar precoce ao fumo consiste em remodelação dos tecidos, resposta anti-oxidante, síntese de ácidos gordos e resposta inflamatória (3). O fumo estimula vários genes responsivos à hipoxia, apesar de alguns genótipos serem mais suscetíveis aos efeitos da hipoxia que outros (3). Observações clínicas em irmãos com o mesmo genótipo PiZZ e história de tabagismo familiar sugeriram que outros fatores adicionais influenciam a manifestação de enfisema podendo estar envolvidos genes de proteção ou de modificação (3).

Por convenção, os fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC são divididos em fatores endógenos ou do hospedeiro e fatores exógenos ou ambientais (30). Apesar de o tabagismo ser a causa mais importante da inflamação pulmonar, a poluição atmosférica, a exposição à energia da biomassa, as infeções pulmonares crónicas, o estatuto socioeconómico e os fatores genéticos contribuem para o desenvolvimento da DPOC (31, 32).

Tabela 5: Fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC (31).

Fatores endógenos	Exposições
<p>Fatores genéticos</p> <p>Sexo</p> <p>Hiperreatividade das vias aéreas, IgE e asma</p>	<p>Tabagismo</p> <p>Estatuto socioeconómico</p> <p>Atividades ocupacionais</p> <p>Poluição ambiental</p> <p>Acontecimentos perinatais e doenças na infância</p> <p>Infeções broncopulmonares recorrentes</p> <p>Dieta alimentar</p>

Fatores genéticos

Através de vários estudos é sabida a existência de uma associação estatisticamente significativa entre a carga tabágica e a redução dos níveis de FEV₁ (30). No entanto, este facto verifica-se em apenas 15% dos doentes, o que sugere uma influência dos fatores genéticos na variada suscetibilidade ao desenvolvimento de DPOC (30). Vários estudos reforçam uma significativa correlação familiar de um forte componente genético com a suscetibilidade ao tabagismo e com a taxa de declínio de FEV₁ (30). Estudos envolvendo famílias com membros afetados sintomáticos evidenciaram a influência genética nos valores de FEV₁ através da ação de poligenes e/ou interferência de outras influências multifatoriais, como por exemplo, interações ambientais (30).

Este assunto é ainda pouco conhecido mas o fator de risco melhor documentado ate ao momento é a deficiência grave de AAT, o maior inibidor das proteases circulante no soro (29, 32). Apesar de esta deficiência ser relevante em apenas uma pequena proporção da população mundial, ela ilustra a importância das interações gene-ambiente na patogénese da DPOC (32). Deste modo, todos os doentes com limitação ao fluxo aéreo em idade jovem (quarta ou quinta décadas) e história familiar de patologia respiratória devem ser avaliados para esta deficiência (32).

Tabagismo

O maior fator patogénico conhecido é o tabagismo, o qual contém oxidantes capazes de inativarem a AAT por conversão do sítio ativo Metionina em sulfóxido de metionina (14, 29). Na deficiência de AAT os oxidantes contidos no fumo do tabaco podem também danificar a função da AAT quantitativa e qualitativamente (14). Além disso, o fumo do tabaco é

moderadamente ácido e tem sido demonstrado que em pH diminuídos o processo de polimerização é acelerado (29). Foi também demonstrado que o tabagismo e as proteases podem atuar em conjunto no dano da elastina pulmonar em modelos animais com enfisema induzido pela elastase (14). Assim sendo, o tabagismo além de potenciar a lesão pulmonar reduz a ação da molécula de AAT como antiprotease em cerca de 2.000 vezes (18).

A idade de início desta prática, a carga tabágica total e o estado corrente são características preditivas da mortalidade pela doença (30). O tabagismo está consistentemente associado a um aumento no risco de apresentação de vários sintomas respiratórios como tosse, expectoração, pieira e dispneia, sendo que a ocorrência dos mesmos aumenta com a carga tabágica e diminui com a abstenção (30). Eisner MD. e colegas demonstraram em 2006 que adultos de idades compreendidas entre os 55 e os 75 anos sujeitos a elevada exposição ao fumo do tabaco em casa e no trabalho apresentavam aumento no risco de virem a desenvolver DPOC e que os maiores níveis de cotinina basal estavam associados a uma maior gravidade da doença pulmonar (33). A cotinina é um químico que se forma após a entrada da nicotina no organismo humano e constitui um excelente biomarcador para avaliação da exposição ao tabagismo. Esta prática foi também associada a um aumento no risco de readmissão hospitalar por DPOC (34). Em geral fumadores com DPOC apresentam maior consumo de tabaco, maior dependência nicotínica e maiores concentrações de dióxido de carbono no ar expirado, estando o nível de dependência à nicotina associado a um maior risco de DPOC (35).

O tabagismo desencadeia uma resposta inflamatória local em toda a árvore traqueobrônquica e as alterações patológicas consistem numa resposta inflamatória, no desequilíbrio proteases/anti-proteases e com stress oxidativo (14, 32). Nesta resposta há um recrutamento de células inflamatórias, sendo que na deficiência de AAT ainda mais neutrófilos são encontrados nos espaços aéreos em comparação com os pulmões enfisematosos de doentes com níveis plasmáticos de AAT normais (14). Este fato pode ser atribuído à presença de fatores quimioatraentes dos neutrófilos, principalmente LTB4 libertado pelos macrófagos alveolares (14).

Os neutrófilos e macrófagos podem libertar uma variedade de metaloproteinasas com o potencial de degradar os componentes da matriz extracelular (14). Tem sido demonstrado um papel de uma colagenase humana no dano alveolar em enfisema experimental (14). As metaloproteinasas não são inibidas pela AAT e podem inativá-la por proteólise limitada perto do sitio ativo (14). Os fragmentos terminais C da AAT libertados durante a inativação proteolítica são potentes fatores quimiotáticos dos neutrófilos (14).

O stress oxidativo é também importante, como resultado direto dos oxidantes presentes no fumo do tabaco ou da produção e libertação de espécies reativas de oxigénio pelos leucócitos (36). O stress oxidativo pode contribuir para a DPOC através da oxidação de uma variedade de

moléculas (podendo conduzir a disfunção celular ou mesmo morte), da danificação da matriz extracelular, inativação das defesas antioxidantes (inativação das anti-proteases ou ativação das proteases) ou aumento na expressão de genes (tanto pela ativação de fatores de transcrição (ex. fator nuclear-KB) ou pela promoção da acetilação de histonas (32, 36).

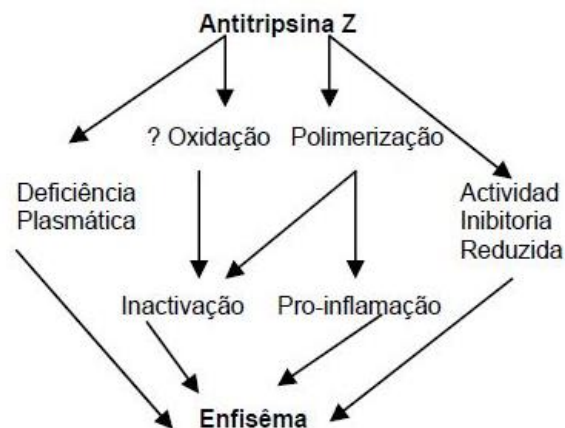


Figura 8: Modelo proposto para a patogénese da doença pulmonar na deficiência de AAT. A deficiência plasmática e a redução da capacidade de inibição da elastase neutrofílica podem ser aumentadas pela polimerização. Estes processos podem contribuir ainda mais para a inibição da molécula. Os polímeros de AAT podem também atuar como um estímulo pro-inflamatório aumentando ainda mais o dano tecidular (28).

O tabagismo ativo na idade adulta causa um início prematuro na aceleração da taxa de declínio da função pulmonar relacionada com a idade e com o aumento da carga tabágica esta taxa de declínio aumenta (37). Para alguns fumadores o aumento do declínio eventualmente resulta em níveis de FEV₁ associados a sintomas como dispneia e limitação da prática de algumas atividades sendo frequentemente a este nível que o diagnóstico clínico de DPOC é geralmente feito (37).

A abstenção tabágica mantida está associada a um retorno da taxa de declínio da função pulmonar para valores semelhantes aos de doentes não fumadores sendo os melhores benefícios visualizados em idades jovens e os maiores aumentos nos níveis de FEV₁ vistos nos doentes com maiores consumos de tabaco (30).

2.5 - Aspetos clínicos da deficiência de AAT

As doenças mais frequentemente associadas à deficiência de AAT são o enfisema pulmonar, doença hepática (hepatite neonatal, hepatite crónica, cirrose) e alterações vasculíticas (18, 38); no entanto, também bronquiectasias, bronquite crónica, distúrbios renais, aneurismas e alterações dermatológicas estão associadas a esta anomalia (18). Aproximadamente 80% dos doentes são diagnosticados por apresentarem sintomas respiratórios, enquanto em apenas 3% dos casos o diagnóstico se deve a patologia hepática (18).

Tabela 6: Principais genótipos de AAT, níveis séricos correspondentes e risco associado para o desenvolvimento de doença (36).

Genótipo	Nível sérico de AAT		Risco de enfisema	Risco de doença hepática
	Valor-padrão Comercial (mg/dL)	Valor real (µmol/L)		
MM	150-350	20-53	Sem risco	Sem risco
MS	110-340	18-52	Sem risco	Sem risco
MZ	90-210	17-33	Risco possível	Risco aumentado
SS	100-200	15-33	Sem risco	Sem risco
SZ	75-120	8-16	Risco aumentado	Risco aumentado
ZZ	20-45	2.5-7	Alto risco (80-100%)	Alto risco
Nulo	0	0	Alto risco (100%)	Sem risco

2.5.1: Enfisema pulmonar

Apesar de a maioria dos indivíduos com deficiência de AAT se manter assintomática, a manifestação clínica mais comum é a DPOC (sendo mais frequente o enfisema), que se desenvolve especialmente naqueles expostos ao tabagismo (11, 39). O enfisema pulmonar foi descrito como complicação de deficiência de AAT por Eriksson em 1964 (40). O genótipo mais frequentemente associado a esta doença é o PiZZ (96%) com concentrações séricas de AAT inferiores a 20% do normal (37), mas também os heterozigóticos PiSZ e PiMZ podem apresentar risco aumentado de doença pulmonar dependendo de fatores concomitantes como tabagismo e exposição ocupacional (18). Os sintomas da doença pulmonar devida à deficiência de AAT raramente surgem antes dos 30 anos de idade (14, 39) aparecendo geralmente entre a 2ª e a 5ª décadas de vida, predominantemente entre as 3ª e 4ª décadas e podendo ser fatal após os 60 anos (11, 15, 26). A sintomatologia geralmente surge entre os 32 e 41 anos nos doentes com história de tabagismo (14). Esta doença é marcadamente

acelerada pelo tabagismo: fumadores com deficiência de AAT geralmente vivem menos 10 a 20 anos que os não fumadores (15).

A DPOC na deficiência de AAT difere da DPOC causada pelo tabaco por ter início mais recente (40-50 anos em comparação com 60-70 anos) e por ser desproporcional à carga tabágica (16, 18). Aos 40 anos 60% dos não fumadores PiZZ apresentam sintomatologia; nos tabagistas a mesma surge 10 anos mais cedo (37). As exacerbações ocorrem em até 50% dos doentes, ocorrendo com maior frequência naqueles com bronquite crônica (18).

A DPOC é caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas e sua remodelação, inflamação do parênquima pulmonar e sua destruição resultando em obstrução ao fluxo aéreo expiratório, hiperinsuflação pulmonar com perda da complacência e, por último, alteração das trocas gasosas (31). Inflamação do parênquima pulmonar, mecanismos de stress oxidativo, apoptose e proteólise resultam eventualmente em destruição enfisematosa das paredes alveolares (31).

De modo geral a DPOC é uma doença crónica caracterizada por limitação do fluxo aéreo tendencialmente irreversível, progressiva e associada a resposta inflamatória anormal dos pulmões a substâncias nocivas, particularmente o fumo do tabaco (30, 31, 41). Mundialmente, a DPOC é mais prevalente no sexo masculino; no entanto, este facto é uma consequência da marcada diferença no tabagismo (e outras exposições) entre os dois sexos (32). A sua prevalência tem aumentado, principalmente entre o sexo feminino (42) e a mortalidade por DPOC nas mulheres duplicou nos últimos 20 anos (32).

Tabela 7: Definições de DPOC por ATS/ERS e GOLD (29, 50).

Fonte	Definição
<p>ATS e ERS</p>	<p>Um estado de doença prevenível e tratável caracterizada por limitação ao fluxo de ar não totalmente reversível. A limitação ao fluxo de ar é habitualmente progressiva e associada a resposta inflamatória anormal dos pulmões a partículas ou gases nocivos, principalmente causada por tabagismo. Apesar de a DPOC afetar os pulmões também produz significativas consequências sistémicas.</p>
<p>GOLD-global initiative for chronic obstructive lung disease</p>	<p>Doença comum prevenível e tratável caracterizada por limitação ao fluxo aéreo persistente que é habitualmente progressiva e associada a resposta inflamatória crónica nas vias aéreas e pulmões a gases ou partículas nocivos. As exacerbações e comorbilidades contribuem para a gravidade global da doença.</p>

Os principais componentes da DPOC são bronquite crónica e enfisema (30). O primeiro é definido pelo aumento crónico ou recorrente de secreções brônquicas, suficientes para causar expetoração. As secreções estão presentes na maioria dos dias por um mínimo de 3 meses por ano em pelo menos dois anos consecutivos e não são atribuídas a outras causas pulmonares ou cardíacas (30, 32). Esta hipersecreção pode ainda ocorrer na ausência de obstrução ao fluxo aéreo. O enfisema é definido anatomicamente pelo alargamento permanente e destrutivo dos espaços aéreos distalmente aos bronquíolos terminais sem fibrose óbvia (30, 32). Nos doentes com DPOC qualquer uma destas condições pode estar presente; no entanto a relativa contribuição de cada uma delas é por vezes difícil de discernir (32).

A apresentação clínica da DPOC devida à deficiência de AAT é semelhante à da DPOC associada ao tabagismo (18). O enfisema é geralmente uma doença progressiva caracterizada por poder apresentar uma história natural variável já que nem todos os indivíduos seguem o mesmo percurso clínico (30, 32). Tosse crónica e expetoração podem predominar em alguns doentes enquanto outros poderão referir apenas dispneia (30).

Estes doentes podem apresentar uma sintomatologia variada com sintomas como tosse crónica, expetoração, dispneia aos esforços, pieira, incapacidade para a prática de exercício físico, fadiga e infeções respiratórias frequentes (11, 26). Os sintomas típicos que caracterizam a história natural do enfisema são os quatro primeiros dos acima referidos (18, 30). No entanto, nem todos os doentes apresentam a sintomatologia referida existindo uma fraca relação entre os sintomas e o nível de obstrução ao fluxo aéreo e muitas vezes perde-se uma grande capacidade ventilatória antes de ter sido feito o diagnóstico (30). Com a progressão da doença, nas formas mais graves as trocas gasosas tornam-se comprometidas e os pacientes poderão desenvolver insuficiência respiratória e, por último, morte (11, 42).

Tabela 8: Sintomas típicos da doença pulmonar associada a deficiência de AAT (14).

<p>Dispneia durante o exercício físico Reduzida tolerância ao exercício físico Espasmos com/ sem infeção do trato respiratório superior Tosse Aumento da produção de expetoração Frequentes infeções respiratórias Alergias e/ou asma</p>
--

Sintomas

Tosse e expetoração

A presença de tosse e expetoração (na maioria dos dias por pelo menos 3 meses em dois anos consecutivos) são sintomas frequentes (43). A prevalência dos sintomas de tosse e expetoração aumenta com a idade e os mesmos estão fortemente relacionados com os hábitos tabágicos (60% da população fumadora com mais de 60 anos referiu a sintomatologia em questão) assim como com outros fatores de risco respiratórios (exposição ocupacional, infeções respiratórias durante a infância, poluição atmosférica) (43). De fato, a proporção de doentes sintomáticos aumenta com a gravidade da doença pulmonar (44) e no estado grave aproximadamente 80% dos doentes desenvolvem sintomatologia (45).

Dispneia

A diminuição da capacidade respiratória é o sintoma mais significativo nos doentes com doença pulmonar e é uma causa frequente para a procura de cuidados médicos (30). É caracteristicamente persistente e progressiva. Nos estadios iniciais da doença, o comportamento pode ser modificado de forma a minimizar este sintoma; no entanto quando os valores de FEV₁ são inferiores a 30%, para qualquer atividade o doente apresenta dificuldade respiratória (30). O medical research council dyspnoea scale é uma ferramenta útil de medição da incapacidade nestes doentes (30).

Num estudo realizado com os doentes do registo de doentes com deficiência grave de AAT do National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), foi mostrado que o sintoma referido mais frequentemente pelos doentes (em 84% dos casos) foi dispneia ao exercício (14). A tosse estava presente em 42% dos casos e tosse e expetoração por pelo menos 3 semanas em um ano foi descrito por 50% dos doentes (14). A maioria das mortes (72%) foi devida ao enfisema e 30% dos doentes referiram incapacidade a uma idade média de 46 anos, mostrando a significativa comorbilidade associada à deficiência de AAT (14).

Alguns estudos demonstraram uma prevalência de 45% de bronquiectasias na mesma localização do enfisema (14). Nestes casos, as bronquiectasias são do tipo cilíndrico ou sacular e predominam nos lobos com maior grau de enfisema, embora em raros casos possam surgir antes deste (18).

Outros estudos têm descrito tosse produtiva crónica durante 3 meses por pelo menos dois anos consecutivos, consistente com bronquite crónica em 8 a 40% dos doentes com deficiência de AAT (14, 18). A presença de pieira e dispneia consistente com o diagnóstico de asma tem sido observado na deficiência genética em questão (14). No registo NHLBI, 35% dos doentes referiram história de asma e mais de 50% demonstraram uma importante reversão (mais de

12% e 200mL) da obstrução do fluxo de ar pós-broncodilatadora (14, 18). Neste registo a idade média de início da manifestação de sintomas de sibilância foi de 31 anos (14).

Sinais

Nenhum achado físico é suficientemente sensível ou específico para ser clinicamente útil na deteção dos doentes com a anormalidade genética em questão (14) e os sinais não estão geralmente presentes até que haja dano da função pulmonar (46). Sibilos são comuns; no entanto, pode ocorrer ausência de sibilos no enfisema grave (14, 46). A doença progressiva está associada a sinais de hiperinsuflação pulmonar, taquipneia, dificuldades na fala, redução do murmúrio vesicular nas bases e desgaste muscular (14, 46). Sons adventícios descontínuos - crepitações são auscultados no início da inspiração e são devidos à súbita abertura das pequenas vias aéreas com rápido equilíbrio de pressões (46). À percussão o som timpânico não é específico nem sensível para hiperinsuflação pulmonar (46). No enfisema grave sinais de hipertensão pulmonar e falência ventricular direita (cor pulmonale) incluindo edema periférico, aumento na pressão venosa jugular e hepatomegalia, podem ser detetados (46).

2.5.2: Doença hepática

A explicação mais aceite sobre a patofisiologia da doença hepática na deficiência de AAT é a teoria da acumulação (14, 18). Esta teoria afirma que o dano hepático na deficiência de AAT resulta da acumulação de moléculas da proteína AAT tipo Z mutadas no retículo endoplasmático dos hepatócitos (14, 18, 40). Grandes quantidades da proteína mutada são sintetizadas no fígado dos doentes PiZZ, mas aproximadamente 80 a 90% das proteínas sintetizadas parecem ser retidas nos hepatócitos, não sendo portanto eficientemente secretadas (14, 18, 20). No fígado o genótipo PiZZ pode manifestar-se por hiperbilirrubinemia conjugada neonatal devido a acumulação intracelular; no entanto a maioria dos doentes é assintomática apresentando elevação das transaminases séricas (8, 40).

Manifestações clínicas da doença na infância

Através da análise dos resultados de vários estudos, pode-se concluir que a apresentação clínica das crianças com deficiência de AAT PiZZ pode largamente variar de insuficiência hepática rara, grave e fatal a um estado saudável assintomático sem anormalidades bioquímicas ou físicas detetáveis (ver tabela 9) (14). Se presente, a disfunção hepática é frequentemente observada no primeiro ou segundo mês de vida devido a icterícia prolongada ou hepatomegalia (14, 16, 20). A hepatite neonatal está presente em 10 a 20% das crianças com deficiência de AAT e uma pequena proporção (1-2%) das crianças com esta deficiência desenvolve cirrose; nas restantes as anormalidades hepáticas tendem a diminuir ou mesmo

desaparecer apesar de hepatomegália ligeira ou pequenas alterações nas enzimas poderem persistir (40). As análises laboratoriais frequentemente revelam níveis moderadamente elevados de bilirrubina conjugada e aumento da atividade das transaminases (14, 16, 39). Vários autores sugerem que o diagnóstico de deficiência de AAT PiZZ deve ser considerado em todas as crianças com evidência de hiperbilirrubinemia conjugada, nível de transaminases no soro elevado, síndrome de hepatite neonatal ou qualquer outra evidência de doença hepática (14).

Um pequeno número de crianças com deficiência de AAT recorre aos serviços de saúde por coagulopatias manifestadas por episódios de hemorragia gastrointestinal, hemorragia pelo coto umbilical, equimoses fáceis, ou raramente hemorragia do SNC (14, 20). Esta diátese hemorrágica é geralmente devida a uma deficiência de vitamina K na sequência de uma disfunção hepática leve a moderada (14, 16). Em outras ocasiões, em crianças com pequena evidência clínica de doença hepática mas com défice de crescimento e possivelmente com ligeira hepatomegalia, foi-lhes diagnosticada deficiência de AAT (14). Uma pequena proporção de crianças afetadas desenvolveu hepatoesplenomegália progressiva, ascite e insuficiência hepática, às vezes agravado por má alimentação e défice de crescimento (14, 20). Insuficiência hepática fulminante na infância parece ser rara mas tem sido descrita (14). Outra apresentação rara na infância é a síndrome do prurido colestático e hipercolesterolemia (14, 20). Outros sintomas associados com a patologia em questão consistem em fezes fétidas e/ou acólicas, náuseas e vômitos e anorexia (20).

Tabela 9: Características clínicas sugestivas de deficiência de AAT PiZZ na infância (14).

<p>Níveis aumentados de transaminases e/ou bilirrubinas</p> <p>Síndrome de hepatite neonatal</p> <p>Criança ou adolescente com hepatomegalia e/ou hepatoesplenomegália</p> <p>Défice de crescimento</p> <p>Coagulopatias com níveis de vitamina K deficitários</p> <p>Sintomas de doença hepática crónica</p> <p>Parente de 1º grau PiZZ</p>

Vários estudos têm tentado identificar indicadores clínicos de prognóstico de gravidade na deficiência de AAT associada a doença hepática (ver tabela 10). Estes fatores são úteis na tomada de decisão sobre transplante pulmonar assim como da gravidade de muitas doenças hepáticas crónicas (14). De referir também que em famílias nas quais uma criança afetada desenvolveu doença hepática grave, a possibilidade de uma segunda criança PiZZ apresentar a mesma patologia é muito elevada (14).

Tabela 10: Fatores indicando potencialmente maior gravidade no prognóstico na doença hepática PiZZ na infância (14).

<p>Parente PiZZ com doença hepática</p> <p>Colestase neonatal</p> <p>Sexo masculino</p> <p>Hiperbilirrubinemia persistente</p> <p>Hepatoesplenomegália em idade jovem</p> <p>Tempo de protrombina aumentado</p> <p>Nível persistentemente aumentado de GGT</p>

Apesar de níveis transitoriamente aumentados de transaminases terem sido descritos numa pequena minoria de recém-nascidos PiMZ, problemas de saúde clinicamente significativos nestes parecem não se desenvolver na infância (14). Assim, em crianças, este genótipo não deve ser tido como explicação suficiente para patologias do fígado inexplicadas (14). O genótipo PiSZ tem, em alguns casos conhecidos, sido associado a patologia hepática de forma idêntica ao genótipo PiZZ, embora outros estudos não tenham chegado à mesma conclusão (14).

Manifestações clínicas da doença na adolescência e idade adulta

Durante a adolescência e idade adulta os doentes com deficiência de AAT podem desenvolver hepatoesplenomegalia, ascite, hemorragia do trato gastrointestinal superior resultante de varizes gastroesofágicas, hepatite crónica, cirrose ou insuficiência hepática e carcinomas hepatocelular e colangiocelular (14, 16, 20). A apresentação clínica da deficiência em questão pode-se assemelhar a outras doenças hepáticas crónicas, incluindo hepatite autoimune, hepatite induzida por fármacos/drogas, hepatite viral crónica e doença de Wilson (14). Assim, doentes com características inexplicadas de doença hepática crónica devem ser avaliados para deficiência de AAT (14).

Através da análise de vários estudos se conclui que a cirrose e a doença hepática crónica relacionadas com a deficiência de AAT podem ocorrer em qualquer idade, apesar de o pico de incidência acontecer nos adultos e predominar nas pessoas mais velhas, ocorrendo predominantemente naqueles que nunca fumaram e não desenvolveram enfisema grave (8, 14, 38). Os sinais e sintomas geralmente não diferem dos de outras causas de hepatopatia exceto nos homozigóticos, que podem desenvolver doença pulmonar clinicamente evidente ao mesmo tempo ou antes da manifestação da doença hepática (14). Estes doentes poderão

apresentar uma sintomatologia diversa como prurido, icterícia de pele e mucosas, hematemeses, ascite, edemas, fadiga, perda de peso, náuseas, vômitos, dor abdominal, melenas, epistaxis, alterações digestivas, entre outras (20). Para além dos níveis sanguíneos de AAT, as características clínicas e laboratoriais são indistinguíveis das de cirrose de qualquer outra etiologia e o prognóstico é geralmente grave com sobrevivência média de 2 anos após o diagnóstico (14). O risco de desenvolver cirrose e doença hepática crónica em estadio final nos doentes PiZZ (30%) é superior àquele dos indivíduos PiMZ e PiSZ (3%) (14).

A tabela 11 resume os fatores de risco para doença hepática crónica em adultos com deficiência de AAT (14). Não existem fatores conhecidos, exógenos ou endógenos, para além do sexo masculino, que tenham sido identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de doença hepática crónica em adultos ou crianças com deficiência de AAT homocigóticos PiZZ (14). Há crescente evidência de que cofatores como vírus, particularmente VHC e tóxicos como álcool são importantes na promoção de doença hepática crónica em doentes heterocigóticos (14, 38).

Tabela 11: Fatores de risco para doença hepática crónica em adultos com deficiência de AAT PiZZ e PiMZ/PiSZ; VHA = vírus da hepatite A, VHB = vírus da hepatite B, VHC = vírus da hepatite C (14).

Fator de risco	PiZZ	PiMZ, PiSZ	Comentários
Sexo masculino	✓	✓	
Hepatite neonatal	×	×	
Outros traços genéticos	✓*	×	*Hemocromatose
VHA	Sem estudos	Sem estudos	
VHB	×	✓	
VHC	×	✓	
Álcool	×	✓	
Doença autoimune	×	×	
Exposição ocupacional	Sem estudos	Sem estudos	

De forma semelhante ao que ocorre na cirrose, também o risco de desenvolver cancro hepático primário é superior nos homocigóticos em comparação com os heterocigóticos (14).

2.5.3. - Vasculite sistémica e alterações renais

Tem sido mostrado que a deficiência de AAT está associada a processos imunes (14). Por exemplo, heterocigóticos PiMZ e PiSZ têm sido descritos em alguns estudos como fatores de

risco para o desenvolvimento de uveíte anterior e artrite reumatóide, assim como para uma variedade de doenças vasculares do colagénio (14). Também tem sido demonstrado uma associação entre o alelo Z e a proteína C-ANCA assim como com a vasculite necrotizante dos microvasos, em particular granulomatose de Wegener e poliangeite microscópica (14, 38). Para além de fator de risco etiológico, a deficiência de AAT pode também exercer um efeito adverso na aceleração do processo vasculítico uma vez iniciado (14).

Vários tipos de glomerulonefrites têm sido descritos na deficiência de AAT, predominantemente na idade pediátrica (14). A glomerulonefrite isolada nos idosos com deficiência grave de AAT PiZZ parece ser rara (14). Quando se avalia uma nefropatia nos adultos com deficiência de AAT, uma complicação vasculítica C-ANCA positiva é a explicação mais provável, enquanto na criança uma associação com doença hepática crónica é mais plausível (14). A nefropatia deve ser tida em mente particularmente nas crianças, quando os doentes são avaliados para transplante hepático (14).

2.5.4. - Manifestações dermatológicas

Paniculite necrotizante, caracterizada por lesões inflamatórias e necrotizantes da pele e tecido subcutâneo, representa a complicação da deficiência de AAT menos comum (é rara) mas melhor caracterizada, podendo ser fatal (14, 29). A paniculite associada a deficiência de AAT é uma forma distinta de paniculite iniciando-se tipicamente com nódulos dolorosos, quentes, ruborizados e de consistência mole num adulto jovem (média de idade de 40 anos) (14). Consequentemente ocorrem ulcerações com drenagem de um fluido claro, amarelo, oleoso e sem odor, estéril (14, 16). Em aproximadamente 1/3 destes doentes, o trauma precipitou a doença (16).

Pode ocorrer em qualquer zona; no entanto verifica-se com maior frequência nos glúteos, tronco e membros superiores (16) e existe uma igual distribuição entre sexos (14). O prognóstico é variável e em parte depende das concomitantes complicações da deficiência genética em questão (14).

Outras manifestações dermatológicas descritas na literatura neste contexto são a psoríase e a urticária, nas quais se demonstrou aumento na frequência do alelo Z (14).

2.5.5. - Outras manifestações

Vários estudos apoiam a existência de uma alteração sistémica no metabolismo da elastina nos aneurismas aórticos abdominais (AAA) (14). A inibição de várias enzimas proteolíticas pela

AAT como elastase neutrofílica pode ter um papel importante na manutenção da integridade do tecido conjuntivo, incluindo as paredes dos vasos sanguíneos (14). Para além disso, relatos de agregação familiar de AAA e a predominância masculina na maioria dos casos sugerem uma componente genética significativa na patogénese de muitos aneurismas (14). Assim sendo, vários autores defendem uma ligação entre a deficiência de AAT e a formação de AAA, apesar de esta associação ser fraca e na prática clínica a triagem destes doentes para a deficiência de AAT não se justificar (14).

Também vários estudos têm referido a deficiência de AAT como possível fator de risco para o desenvolvimento de aneurismas intracranianos; no entanto, esta associação não é clara e nestes doentes a triagem para deficiência de AAT não é recomendada (14).

Alguns estudos têm descrito doença pancreática exócrina (pancreatite aguda e crónica) e endócrina na deficiência de AAT apesar de estes permanecerem controversos e inconclusivos (14, 38).

2.6 - Diagnóstico da deficiência de AAT

Evidências sugerem que a deficiência de AAT PiZZ é pouco conhecida e subdiagnosticada mundialmente pelos clínicos (14, 38). A prevalência da deficiência de AAT nos EUA é de aproximadamente 1/2750, o que equivale a 80000 doentes. No entanto, apenas alguns milhares foram diagnosticados com a patologia em questão e destes só 60-70% receberam o tratamento de reposição da AAT (3). Mesmo em zonas com altas taxas de diagnóstico como a Suécia e a Dinamarca, apenas 20-25% dos doentes homozigóticos PiZZ têm sido detetados (37). Esta falha prende-se com o facto de ser uma patologia ainda recente, a manifestação clínica ser variável e, numa proporção desconhecida (talvez 25-30%) os doentes terem uma vida normal (37).

As estimativas sugerem que menos de 10% dos americanos com deficiência de AAT grave (níveis sanguíneos inferiores a 50mg/dL) são reconhecidos clinicamente, o que se verifica também em muitas outras regiões (47). Com a argumentação de que os indivíduos jovens são assintomáticos e por isso não diagnosticados, Tobin e colegas estimaram que a maioria dos doentes PiZZ procura apoio médico entre os 45 e os 54 anos (47). O diagnóstico atempado da deficiência de AAT tem importantes benefícios como a deteção da doença nos familiares, aconselhamento genético, abstenção tabágica e de outros fatores de risco e ponderação pelo tratamento de reposição (47).

Tabela 12: Relação entre o número esperado de casos de deficiência de AAT diagnosticados e o seu número real (23).

Região	Número de diagnósticos esperados	Número de diagnósticos realizados
Canadá	42372	144
Itália	46068	100
Alemanha	9790	136
Nova Zelândia/Austrália	33707	93
Espanha	86899	90
Suécia	6717	181
Reino Unido	79456	324
Total	305009	1068

A triagem dos doentes com DPOC é extremamente importante tanto para os pacientes como para os seus familiares (3). A triagem apresenta muitos benefícios já que se verificou que 50% dos doentes com deficiência de AAT referiu que o conhecimento da sua doença afetou as suas vidas, nomeadamente a sua consciência para os perigos do tabagismo e da poluição ambiental. A maioria desses, 88%, considera essencial a abstenção tabágica e destes a maioria recomenda a triagem para a deficiência de AAT (3).

Zoia MC. E colegas realizaram um estudo publicado em 2005 em que concluíram que apenas os casos mais graves de DPOC eram reconhecidos durante a admissão hospitalar e, mesmo nestes, uma grande proporção de doentes eram admitidos por outras comorbilidades (48). Num grupo de doentes consecutivamente admitidos no hospital por exacerbações de DPOC, 28% nunca tinham sido diagnosticados antes da exacerbação, apesar de 30% dos mesmos apresentarem obstrução ao fluxo aéreo grave e 12% apresentarem falência respiratória (48). A exacerbação por DPOC é a quarta maior causa de morte nos EUA com 500000 hospitalizações anuais, frequentemente precipitadas por infeções respiratórias, falência cardíaca congestiva e arritmias (49).

Num estudo comparativo realizado em 2005 por James K. Stoller e colegas, no qual analisaram dados de dois estudos realizados em 1994 e 2003 estes autores pretendiam comparar o atraso no diagnóstico da deficiência de AAT nos dois anos assim como avaliar o papel da distância aos centros médicos no tempo decorrido desde o início da sintomatologia até ao diagnóstico em questão (50). Pela análise dos resultados os autores concluíram que apesar de ter existido alguma melhoria entre os 9 anos que separam os estudos, o subreconhecimento da deficiência de AAT persiste (50). Não detetaram um encurtamento significativo no tempo de diagnóstico permanecendo o mesmo muito longo; o atraso do mesmo mostrou ser superior nos doentes do sexo feminino e nos mais idosos e o facto de residirem em área urbana ou perto de um centro com especialização em deficiência de AAT não foi associado ao seu encurtamento (50).

2.6.1 - Determinação quantitativa e qualitativa da deficiência de AAT

Recentemente, uma abordagem de ensaio que detetava primeiro a concentração de AAT no soro e depois a genotipagem PiZZ e PiZS em pacientes com níveis de AAT abaixo de 110mg/dL foi o método de triagem custo-efetivo mais eficaz para pacientes com DPOC (3).

Dado que alguns doentes com deficiência de AAT e doença pulmonar têm história de abuso de tabaco e a sua apresentação clínica não difere da DPOC não relacionada com a alteração

genética em questão, as guidelines atuais recomendam a avaliação e a determinação da deficiência de AAT em todos os indivíduos com DPOC (11).

A OMS recomenda aos doentes com DPOC de áreas com alta prevalência de deficiência de AAT a triagem para a anomalia em questão sendo o típico doente um jovem de idade inferior a 45 anos com enfisema nos lobos inferiores (51). Os membros da família podem ser identificados e a triagem familiar é útil para um aconselhamento genético apropriado (51). Uma concentração da enzima inferior a 15-20% do normal é altamente sugestivo de deficiência de AAT em homozigotia (51).

Os doentes que devem ser testados para deficiência de AAT são todos os recém-nascidos com alterações hemorrágicas ou icterícia prolongada neonatal; todos os doentes com asma ou DPOC, particularmente se idade inferior a 40 anos e todos os irmãos de um doente afetado (16). Um grande objetivo deste diagnóstico é o aconselhamento (16).

As seguintes características devem incitar suspeita aos médicos de que os doentes poderão ter deficiência de AAT sendo recomendável quantificar os seus níveis plasmáticos (18):

- Enfisema de início precoce (idade igual ou inferior a 45 anos)
- Enfisema na ausência de um fator de risco reconhecido (tabagismo, exposição ocupacional)
- Enfisema com hipotransparência de base proeminente
- Caso de deficiência de AAT familiar
- Doença hepática de outro modo inexplicável
- Asma cuja espirometria não normaliza apesar de tratamento adequado
- Paniculite necrotizante
- Vasculite anti-proteinase-3 positiva (C-ANCA positivo); granulomatose de Wegener
- História familiar de alguma das seguintes: enfisema, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite
- Bronquiectasias sem etiologia evidente (18).

Em atenção deve ser tido o facto de que os níveis quantitativos de AAT poderem estar aumentados em situações inflamatórias e infecciosas (18). Ainda assim, a quantificação dos níveis desta enzima são essenciais para o diagnóstico e os seus valores normais dependem do método utilizado (tabela 13) (18).

Tabela 13: Métodos disponíveis na determinação quantitativa dos níveis de AAT (18)-

Método	Valores normais	Limiar protetor
Teste padrão purificado (NHLBI)	20 a 53 μ mol/L	11 μ mol/L
Nefelometria	83-120 a 200-220mg/dL	50mg/dL
Imunodifusão radial	150-200 a 350-400mg/dL	80mg/dL

O método utilizado no CHCB para determinação dos níveis de AAT é a Imunoturbidimetria, a qual consiste numa técnica que mede a concentração plasmática de várias proteínas através da redução da luz que passa pelas mesmas. Assim, quanto maior este valor maior a concentração de AAT. Segundo este método a concentração normal de AAT é de 90-200mg/dL.

A determinação dos níveis séricos reduzidos de AAT deve ser seguida da determinação da sua genotipagem baseada na mobilidade das proteínas no gradiente isoelétrico de pH (14, 18). Mesmo doentes com níveis no limite e seus familiares de primeiro grau devem ser avaliados já que estes níveis podem corresponder a um genótipo intermedio (PiSZ, PiSS, PiMZ) (14). Assim sendo o diagnóstico de deficiência de AAT envolve o reconhecimento da clínica da doença e a determinação dos níveis laboratoriais correspondentes e é confirmado quando os níveis séricos da proteína estão reduzidos e o doente é genotipicamente compatível com a deficiência em questão (18).

Se os níveis de AAT forem inferiores mas a genotipagem não revelar deficiência Z ou S, o mais provável serão as variantes Null da deficiência de AAT, que deverão ser posteriormente melhor caracterizadas (16).

O risco de um descendente ser homozigótico PiZZ é de 1 em 4 nascimentos se ambos os pais forem transportadores do alelo Z (14). Se um dos pais for PiZZ e o outro for heterozigótico, então todos os filhos serão transportadores ou afetados (PiZZ) (14).

Não há nenhum método rotineiro avaliado e desenvolvido para o diagnóstico pré-natal da patologia em questão (14). A amniocentese ou biopsia das vilosidades coriônicas fornece o material no qual a identificação genética (por amplificação de DNA) pode ser realizada (14). Os requisitos para o diagnóstico pré-natal devem ser baseados na história de doença hepática perinatal de um irmão mais velho, no qual o risco de desenvolver doença hepática pode aumentar substancialmente (14). A deteção pós-natal da deficiência de AAT depende de um elevado nível de suspeita (14). Esta deve ocorrer na sequência de uma hepatite neonatal ou forte história familiar (14). A maioria dos casos permanece não detetada a não ser que se desenvolva enfisema, doença hepática ou complicações raras (14). Apesar de a deficiência de

AAT ser das patologias codominantes mais comuns nos caucasianos, a triagem rotineira não é realizada na prática clínica (14).

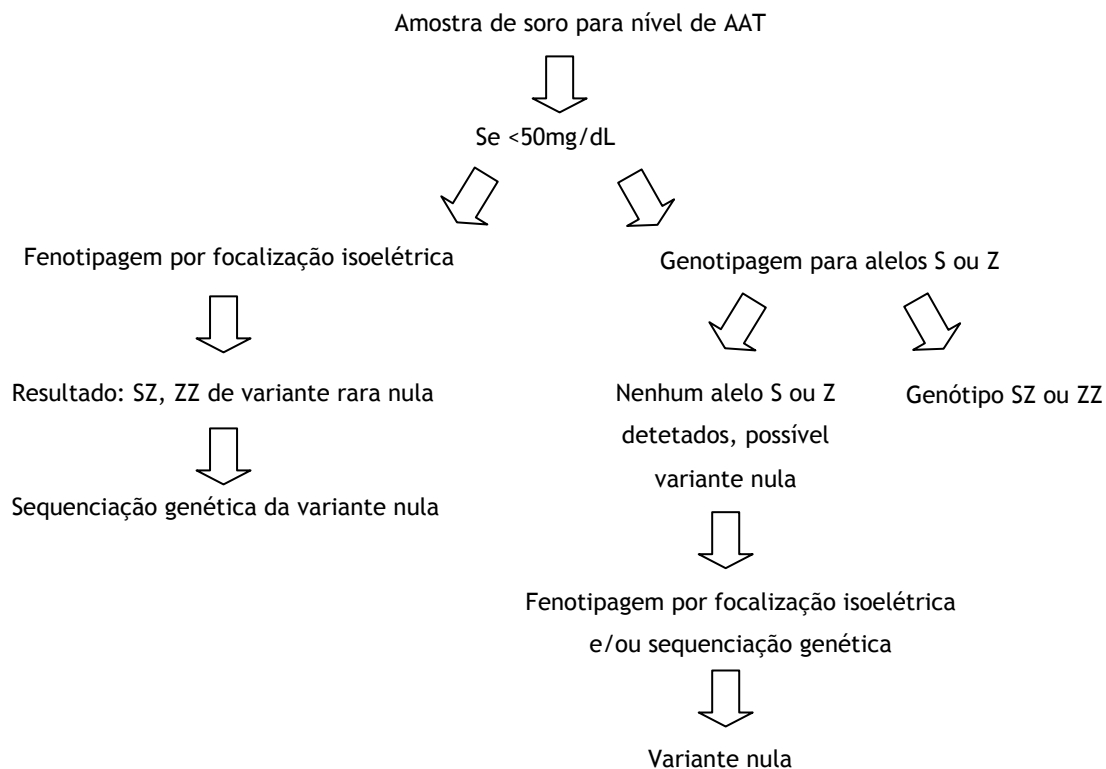


Figura 9: Algoritmo para o diagnóstico da deficiência de AAT: o primeiro passo é a medição dos níveis séricos de AAT por imunodifusão radial ou nefelometria. Se o nível for inferior a 11uM ou 50mg/dL (nefelometria) é necessário a determinação do genótipo (16).

Para além de meio complementar de diagnóstico, a determinação genética de deficiência de AAT é também importante pois influencia a abordagem da doença do ponto de vista terapêutico e de prognóstico (39).

2.6.2 - Provas de função pulmonar

A DPOC tem sido definida como a obstrução ao fluxo de ar irreversível (3, 30). O diagnóstico é suportado pelos testes de função pulmonar, particularmente espirometria, que deve revelar obstrução ao fluxo de ar representada por diminuição do volume expiratório forçado ao primeiro segundo (FEV_1) e da razão FEV_1 /capacidade vital forçada (FVC) e FVC normal ou reduzida (11, 14, 36). A alteração obstrutiva (redução do FEV_1 /FVC) é primariamente devida à perda de complacência pelo enfisema com colapso dinâmico das vias aéreas normais (14). Nestas provas observam-se também aumento do volume residual e da capacidade pulmonar total (devido à reduzida complacência e conseqüente hiperinsuflação pulmonar) assim como redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (18). Os testes de função pulmonar são essenciais para o diagnóstico e estratificação da DPOC (30) e a espirometria é o teste de função pulmonar mais frequentemente realizado na deficiência de AAT por ser reproduzível e refletir um importante aspeto da doença pulmonar (14). As curvas fluxo-volume geralmente mostram uma marcada diminuição do fluxo com a diminuição dos volumes pulmonares, tipicamente evidenciado pela concavidade da porção expiratória da curva do fluxo (14). Devido a áreas do pulmão que são pobremente ventiladas (aprisionamento aéreo), os volumes pulmonares estáticos medidos por pletismografia corporal são habitualmente superiores em relação àqueles medidos por diluição de um gás (14, 18).

Atualmente a recomendação para o diagnóstico de obstrução ao fluxo de ar é o uso de FEV_1/VC (capacidade vital) em vez de FEV_1/FVC visto que a última subestima a obstrução nos jovens e valoriza em demasia naqueles com mais de 50 anos, especialmente nos idosos (30, 51). De acordo com as guidelines GOLD o diagnóstico de DPOC pode ser estabelecido por uma relação fixa entre FEV_1 e FVC pós broncodilatador inferior a 0,7 medido por espirometria (41, 51). A gravidade espirométrica é classificada de acordo com a percentagem de FEV_1 (estadio GOLD I-IV) (36, 41, 51) (ver tabela 14). Uma diminuição concomitante de FEV_1 e VC pode raramente refletir obstrução e a sua confirmação requer a medição dos volumes pulmonares (30). Esta, por sua vez, poderá ser útil na avaliação da hiperinsuflação pulmonar e juntamente com a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) pode auxiliar no diagnóstico do enfisema, asma brônquica e bronquite crónica (30). A triagem por espirometria de populações de alto risco para DPOC deteta um grande número de doentes com limitação ao fluxo aéreo por um custo razoável (30). A progressão na obstrução ao fluxo aéreo pode também ser determinada por medições espirométricas ao longo do tempo sendo que melhorias ou pelo menos redução na taxa de declínio devem refletir redução na morbidade e mortalidade (36).

Tem sido demonstrado que, apesar de na maioria haver uma correlação entre o FEV_1 e DLCO alguns doentes não apresentam esta relação, o que talvez represente diferenças de

distribuição do enfisema nos pulmões (3). Foi demonstrado que doentes com enfisema predominantemente basal apresentam baixos níveis de FEV₁ enquanto aqueles com predomínio apical têm baixos níveis de DLCO (3). O valor de DLCO encontra-se reduzido nestes doentes na presença de enfisema grave (52). A redução do valor de DLCO/taxa de volume alveolar está relacionada com a extensão do enfisema e nos doentes com obstrução ajuda a distinguir enfisema de asma já que nesta última a DLCO não está habitualmente reduzida (52). Na DPOC grave informações gasométricas são importantes já que guiam os clínicos para a oxigenoterapia e ajudam a decidir quais os doentes com exacerbações que necessitam de suporte ventilatório (52). Os testes sanguíneos são também importantes para identificar os doentes com DPOC grave que desenvolveram policitemia, dado que este fato predispõe a eventos vasculares (52). A tabela 14 mostra a classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo na DPOC (50).

Tabela 14: Estádios GOLD: classificação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo no enfisema baseado no FEV₁ pós broncodilatador (50).

Em doentes com FEV ₁ /FVC <0,70		
GOLD1	Ligeira	FEV ₁ ≥80%
GOLD2	Moderada	50% ≤ FEV ₁ <80%
GOLD3	Grave	30% ≤ FEV ₁ <50%
GOLD4	Muito grave	FEV ₁ <30%

A figura 10 apresenta uma avaliação combinada da DPOC (50). Uma melhor compreensão do impacto da DPOC no doente combina a avaliação sintomática com a classificação por espirometria e/ou o risco de desenvolver exacerbações.

Os diversos grupos classificados são os seguintes:

- Grupo A: baixo risco, poucos sintomas. Tipicamente estadio GOLD 1 ou 2 e/ou 0-1 exacerbação por ano e grau mMRC 0-1 ou escala CAT <10;
- Grupo B: baixo risco, com sintomas. Tipicamente estadio GOLD 1 ou 2 e/ou 0-1 exacerbação por ano e grau mMRC ≥2 ou escala CAT ≥10;
- Grupo C: alto risco, poucos sintomas. Tipicamente estadio GOLD 3 ou 4 e/ou ≥2 exacerbações por ano e grau mMRC 0-1 ou escala CAT <10;
- Grupo D: baixo risco, com sintomas. Tipicamente estadio GOLD 3 ou 4 e/ou 0-≥2 exacerbações por ano e grau mMRC ≥2 ou escala CAT ≥10.

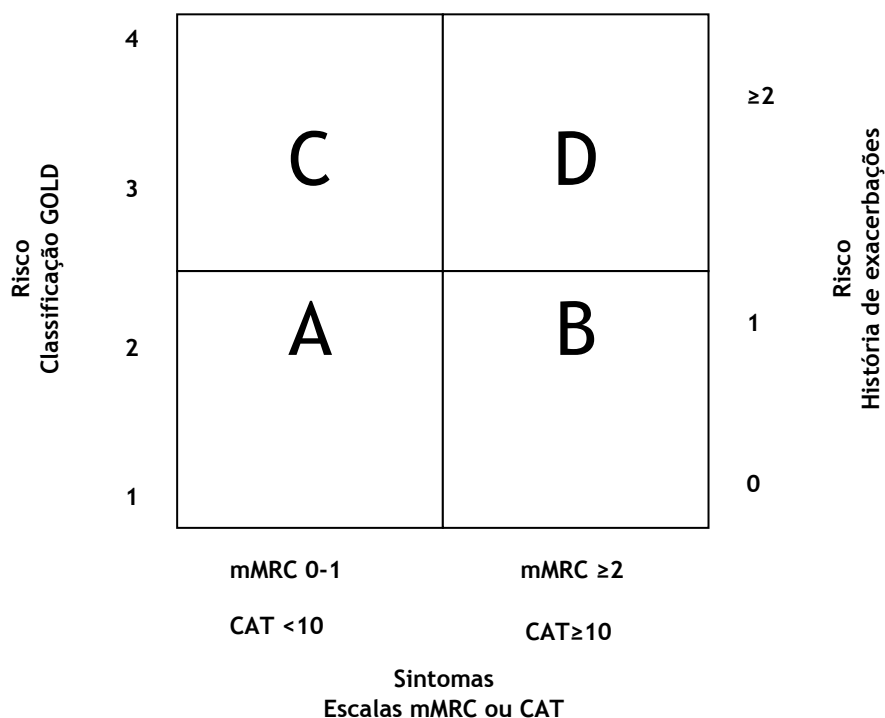


Figura 10: Associação entre sintomas, classificação por espirometria e risco de futuras exacerbações (50).

Como dito anteriormente, tradicionalmente a função pulmonar é avaliada pela espirometria, a qual consiste atualmente numa medida do número de propriedades físicas e mecânicas do sistema respiratório, incluindo resistência das vias aéreas, elasticidade do sistema respiratório e forças de contratilidade dos músculos respiratórios (36). No entanto a verdadeira função pulmonar requer também avaliação da pressão do oxigénio arterial ou do dióxido de carbono, apesar de a espirometria ser não invasiva e facilmente aplicável (36). Os testes de função pulmonar são frequentemente usados no diagnóstico, avaliação da gravidade da doença, progressão da doença, resposta ao tratamento e prognóstico numa variedade de doenças respiratórias (36). Deste modo, as provas de função pulmonar devem incluir espirometria (pré e pós-broncodilatadora), medições dos volumes pulmonares por diluição do hélio ou por pletismografia corporal e capacidade de difusão do CO (14, 51).

O enfisema do parênquima pulmonar também prejudica as trocas gasosas com redução da capacidade de difusão e uma ampliação do gradiente alvéolo-arterial de oxigénio (14). Apesar de existirem frequentemente diferentes aspetos do mesmo processo patológico (enfisema), a redução do FEV₁ e a redução na capacidade de difusão não estão sempre relacionadas e ambos devem ser determinados na avaliação geral da gravidade do dano pulmonar na deficiência de AAT (14). Para além disso, a pressão arterial de oxigénio fornece informação extra sobre os distúrbios ventilação-perfusão (14).

Na doença pulmonar avançada o efeito do enfisema na atividade muscular torácica e do diafragma podem ser avaliados por medições das pressões inspiratória e expiratória máximas (14).

O estado cardiopulmonar pode também ser avaliado por testes de esforço (ergométricos). Enquanto nos indivíduos normais a PaO_2 não altera ou aumenta durante o exercício, nos doentes com deficiência de AAT o seu valor diminui de forma acentuada e a diferença alveolo-arterial de oxigénio aumenta (14). Estes doentes apresentam taxas respiratórias em repouso aumentadas e durante o exercício leve rapidamente atingem mais de 80% da ventilação voluntária máxima, indicando que a ventilação pode ser um fator limitante em trabalhos pesados (14). A reversibilidade da obstrução do fluxo aéreo é geralmente moderada (14).

Durante a infância e adolescência o valor de FEV_1 rapidamente aumenta, antes de atingir um plateau no início da idade adulta (36). Neste plateau a função pulmonar mantém-se estável até aproximadamente os 25-30 anos, após o qual os valores de FEV_1 lentamente diminuem (36). Considera-se que a função pulmonar diminui aproximadamente em 20mL por ano durante a idade adulta, seguindo-se uma diminuição mais rápida de 38mL por ano após os 65 anos (36).

Os tabagistas apresentam uma taxa de declínio do FEV_1 acelerada em comparação com aqueles que nunca fumaram sendo a perda média de 50mL por ano (36). Há uma perda de função pulmonar dose-dependente: em geral maiores quantidades de tabaco conduzem a maiores declínios de FEV_1 (36). A taxa de declínio parece ser semelhante entre os indivíduos do sexo masculino e feminino e neste contexto os doentes com perda de função pulmonar e DPOC clinicamente evidentes são aqueles com a perda mais rápida (36). A taxa de declínio irá abrandar e poderá retornar ao normal com a cessação tabágica; no entanto a inflamação das vias aéreas persiste vários anos após a cessação tabágica e melhorias na taxa de hospitalização não são geralmente visualizadas até vários anos após a evicção tabágica (36).

Em muitas formas o desenvolvimento do pulmão é normal e aos 6 anos o FEV_1 é perto de 100% tanto nos genótipos PIZZ ou PiSZ. O FEV_1 é uma medida não específica que falha na identificação da contribuição relativa dos distintos componentes da DPOC (3). Os fatores associados a um maior declínio do FEV_1 incluem sexo masculino, idade superior a 50 anos, baixo índice de massa óssea, ser tabagista, apresentar resposta aos broncodilatadores, ter frequentemente episódios de exacerbação respiratória e valores de FEV_1 medianos (a percentagem atual varia consoante os estudos entre 35 e 80% (10).

2.6.3 - Exames de imagem

Na avaliação por imagem do enfisema associado à deficiência de AAT a radiografia simples do tórax deve ser realizada como exame inicial para lesões pulmonares ou possível identificação de bolhas localizadas (14). Neste exame, a patologia em questão é caracterizada por sinais de hiperinsuflação como abaixamento e retificação das cúpulas diafragmáticas, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e aumento do espaço aéreo retroesternal (18, 53). Também podem ser sugestivos a redução da trama broncovascular e áreas de hipertransparência, ambas de predomínio nas bases pulmonares (18, 53). A sensibilidade deste exame é contudo baixa especialmente na doença ligeira a moderada (53).

Existem vários métodos disponíveis para o diagnóstico do enfisema; infelizmente muitos deles, como por exemplo as provas de função pulmonar e a radiografia convencional, detetam geralmente o enfisema nos estadios tardios quando uma grande parte do parênquima pulmonar foi já destruída pela doença (53). De forma contrária, a TC permite a deteção precoce do enfisema assim como a sua quantificação total, o que é importante na precisão da gravidade da doença (53). Deste modo, a TC de alta resolução, com cortes finos para morfologia e cortes mais espessos para densitometria, é presentemente a técnica mais definitiva para deteção e quantificação da presença de enfisema na alteração genética em questão (14). A TC é o método mais sensível e específico no diagnóstico do enfisema, constituindo também uma ferramenta válida na monitorização da sua progressão como foi concluído em vários estudos realizados (53, 54) e é o melhor preditor de mortalidade (55). A TC relaciona-se com a redução progressiva dos valores de FEV₁ (55) e é também útil para fins terapêuticos, como por exemplo, para avaliação do parênquima pulmonar durante a planificação de procedimentos de redução do volume pulmonar (53).

Apesar de no passado a avaliação da evolução do enfisema ser feita através da função pulmonar e especialmente através das medidas de transferência de gases, atualmente fez-se saber que a progressão da doença depende da sua gravidade (56). Este facto levou ao desenvolvimento da densitometria por tomografia computadorizada, a qual é uma medida válida e a melhor para determinar diretamente as características fisiológicas e clínicas da doença (3, 56). É também uma excelente ferramenta na identificação das alterações pulmonares, podendo fornecer uma quantificação objetiva das alterações no parênquima, progride de acordo com a gravidade da doença e foi demonstrado ser o melhor preditor independente da mortalidade (3, 56). A TC é muito mais sensível que a radiografia do tórax ou as provas de função pulmonar para a presença de enfisema (14, 18). A observação radiológica por TC mostra diminuição da atenuação do tecido pulmonar principalmente nos lobos inferiores com distribuição predominantemente basal e padrão panlobular, juntamente com graus variáveis de espessamento das paredes dos brônquios e dilatação (11, 14, 18). Os vasos pulmonares no pulmão afetado aparecem em menor número e mais pequenos que o normal; no entanto, no

enfisema panacinar ligeiro a moderadamente grave estas alterações podem ser subtis e difíceis de detetar radiograficamente (14, 18). Estas alterações são mais observadas nas bases; no entanto, em até 36% dos casos estas podem ocorrer ou mesmo predominar nos ápices pulmonares (18). A TC de alta resolução é também mais sensível para a deteção de alterações morfológicas como bolhas ou bronquiectasias (14).

O grau de atingimento pulmonar observado na TC relaciona-se bem com as alterações das provas de função pulmonar e com a anatomopatologia pelo que é um importante método de seguimento de progressão do enfisema (18). Contudo, a aplicação deste exame deve ser individualizado a cada doente (18). Os valores pixel das imagens de TC representam a densidade tecidual, permitindo o cálculo de parâmetros densitométricos, os quais fornecem uma avaliação quantitativa da extensão do enfisema (14).

A acurácia no diagnóstico pela radiografia do tórax aumenta com a gravidade do enfisema em 50-80% nos doentes com doença moderada a grave (52). Na TC, a diminuição na atenuação da densidade está relacionada a enfisema macroscópico, enquanto o reconhecimento de enfisema microscópico é mais difícil (52). Ambas as técnicas poderão auxiliar nos diagnósticos diferenciais (52). No entanto, a avaliação quantitativa pela TC ainda não é usada na prática clínica de forma rotineira devido principalmente ao seu custo elevado, processamento de imagem sofisticado e exposição à radiação (53).

A relação ventilação-perfusão pode ser uma ferramenta útil na deteção das alterações precoces associadas à deficiência de AAT e também indivíduos com função pulmonar relativamente normal podem ter alterações radiográficas (14). Tipicamente a ventilação mostra distribuição simétrica do xenon-133 em todas as zonas do pulmão durante a fase de equilíbrio seguido por um atraso simétrico, mais proeminente nas bases pulmonares (14). Uma perda simétrica da perfusão arterial pulmonar é também observada, mais marcada nas bases (14).

Tem sido testada a importância da RM do pulmão com luz hiperpolarizada de Hélio-3, a qual pode não ser apropriada dado o grande número de interfaces ar-tecido e a baixa densidade protónica, conduzindo a baixo sinal (3). No entanto, o hélio pode produzir sinal e dado o facto de não ser tóxico tem a vantagem de poder ser inalado (3). Imagens de doentes com deficiência de AAT mostram que a distribuição do gás no tecido pulmonar não é tão homogénea como nos indivíduos normais, sendo o lobo inferior o mais atingido (3). Através da RM pode ser mostrada uma relação entre a percentagem de defeito ventilatório e os testes funcionais pulmonares (3). A medição dos aparentes coeficientes de difusão com Hélio-3 é um método sensível para a avaliação do enfisema e pode tornar possível a deteção e monitorização precoce da doença e pequenas alterações ocorridas (3).

2.6.4 - Parâmetros de progressão: FEV₁, TC e desmosinas

O método padronizado para a monitorização da progressão e gravidade do enfisema é a espirometria e a taxa de declínio do FEV₁ é de longe a medida mais comumente usada em estudos longitudinais (57). O declínio do FEV₁ anual em adultos normais é de 30mL, em doentes com deficiência de AAT é de 60mL (14). No entanto, a espirometria apresenta algumas lacunas na avaliação destes doentes (14). Dado que a obstrução ao fluxo de ar é devido principalmente ao colapso dinâmico, os resultados da espirometria são fortemente dependentes da cooperação e esforço dos indivíduos (14). Contudo a espirometria é acessível e fácil de realizar (14). Tem sido demonstrado que medições frequentes em menos de 3 a 6 meses não são úteis (14). A variabilidade dos valores da capacidade de difusão das várias medições é maior que a variabilidade nos valores de FEV₁ e por isso a capacidade de difusão tem menos potencial como parâmetro de progressão da patologia em questão (14).

De um ponto de vista conceptual, os parâmetros densitométricos derivados das TC podem ser marcadores sensíveis e específicos do processo enfisematoso (14). É assim fortemente sugerido que o FEV₁ e a densitometria por TC são métodos confiáveis na deteção da progressão do enfisema na deficiência de AAT (14). A espirometria deve ser inicialmente realizada anualmente, podendo ocorrer uma redução na frequência da sua realização caso se verifique uma progressão lenta do enfisema (14).

Atualmente há um considerável interesse na descoberta de biomarcadores do enfisema pulmonar, como a elastase neutrofílica (marcador direto) e marcadores da degradação da elastina nos fluidos corporais (marcadores indiretos) como desmosinas e isodesmosinas (3, 14). O problema destes é a dificuldade na sua avaliação e caracterização pelo que a atenção tem sido dirigida para as desmosinas que estão relacionadas com a ligação da elastina (3). Alguns estudos mostraram uma relação entre a excreção de desmosinas na urina e enfisema pulmonar; no entanto, pensa-se que o plasma será um melhor fluido para a determinação da concentração das desmosinas e foi já demonstrada uma boa correlação entre as suas concentrações na urina e no plasma (3). Stolk e colegas mostraram em 2005 uma boa relação entre capacidade de difusão pulmonar e os níveis de desmosinas plasmáticos e urinários (3). Os níveis de desmosinas são superiores nos fumadores com rápido declínio da função pulmonar do que naqueles nos quais esse declínio é lento, assim como são também superiores nos doentes com deficiência de AAT em comparação com aqueles com enfisema não associado a esta alteração (14). Deste modo, vários estudos suportam a ideia de que as desmosinas são potenciais candidatas na monitorização da progressão da doença pulmonar assim como da eficácia do tratamento de reposição; no entanto, mais estudos neste âmbito são necessários (14).

A gravidade clínica da doença é cada vez mais reconhecida pelas comorbilidades concomitantes e outros fatores de risco influenciam a mortalidade dos doentes (41). Celli BR. e colegas publicaram em 2004 um artigo no qual concluíram que para além das estimativas do FEV₁ e do Medical Research Scale, dois dados do envolvimento sistémico, o índice de massa óssea (IMO) e a distância percorrida em 6 minutos, mostraram ser importantes preditores de gravidade (31, 42). Em comparação com o valor isolado de FEV₁, o IMO, o FEV₁ (obstrução ao fluxo aéreo), a dispneia e capacidade para a prática de exercício (índice BODE) mostraram ser melhores preditores do risco de morte por qualquer causa incluindo a respiratória (31, 41, 42). O índice BODE acima referido ressalta a ideia de que a mortalidade não é apenas determinada pelas limitações respiratórias mas também pelas consequências sistémicas (31, 42) e permite uma avaliação mais integrada com abrangência da função respiratória e cardiovascular, estado nutricional e capacidade muscular esquelética (31). Outras ferramentas mostraram em estudos um valor prognóstico acrescentado de que são exemplo o St. George's Respiratory Questionnaire ou PCS-36, que foram associados à mortalidade após ajustamento por idade, pelo FEV₁ e pelo IMO (31).

O diagnóstico e avaliação da gravidade da DPOC podem ser afetados pela presença de uma condição de comorbilidade; por isso uma avaliação não invasiva de função ventricular esquerda (por exemplo com ecocardiografia, péptido natriurético cerebral, glicemia, níveis plasmáticos de PCR, entre outros) deve ser realizada (58).

A título de conclusão, segundo as orientações da ATS/ERS o seguimento dos doentes com DPOC deve ser ajustado ao doente em si, à sua doença e progressão da mesma (57). A monitorização destes doentes deve ser avaliado através dos seus benefícios clínicos para os pacientes como a redução da sintomatologia e a melhoria da qualidade de vida (57).

2.7 - Tratamento

2.7.1 - Considerações gerais no tratamento do enfisema relacionado com a deficiência de AAT

Os objetivos gerais do tratamento dos doentes com DPOC consistem no alívio dos sintomas, redução da progressão da doença, melhoria da qualidade de vida, abordagem das complicações e prolongamento da sobrevivência (42, 57). A abordagem geral para o tratamento de doentes com deficiência de AAT segue os mesmos princípios dos do tratamento de DPOC de qualquer etiologia, incluindo o uso de broncodilatadores e esteroides inalados (11). Os tratamentos devem ter uma componente comportamental (cessação tabágica), farmacológica (broncodilatadores, corticosteróides), de reposição (reposição de AAT) ou de suporte (suplementação de oxigénio, reabilitação pulmonar, suporte nutricional) (5, 12, 59). Nos casos graves, intervenção cirúrgica (redução do volume pulmonar, transplante) pode ser uma opção (5). Dado o papel do stress oxidativo na patogénese da DPOC os anti-oxidantes, como N-acetilcisteína e carbocisteína, poderão ser uteis nestes doentes (36).

As comorbilidades e as características sistémicas presentes nos pacientes com DPOC não apenas têm valor prognóstico como também resultam em implicações para o tratamento médico (41). Até ao momento o tratamento farmacológico dos doentes com DPOC tem-se centrado principalmente nos pulmões, especialmente brônquios, sendo primariamente sintomático (41). Assim, o tratamento não deve mais ser centrado apenas no controlo sintomático e redução das exacerbações, mas também focar-se nas comorbilidades (41).

Dado que as comorbilidades da DPOC variam de doenças cardiovasculares e metabólicas a osteoporose e depressão, cada uma requerendo terapêutica específica, o tratamento destes doentes resultara em polifarmácia (41). A prevenção e cessação tabágica, o controlo do peso e dieta, o exercício e a reabilitação pulmonar têm o potencial de afetar positivamente todos os componentes desta doença crónica (57, 58). Dado tratar-se de uma síndrome inflamatória sistémica crónica, o tratamento torna-se mais complexo. O controlo da glicose com insulina ou antidiabéticos orais não apenas regula a diabetes mas também previne efeitos sistémicos e comorbilidades (58). Os fármacos anti hipertensores não apenas ajudam a controlar a pressão sanguínea como estão também associados a prevenção de doença coronária e cerebrovascular, com diminuição marcada na mortalidade (58). As estatinas, usadas primariamente no tratamento da hipercolesterolemia e da síndrome metabólica, têm potentes propriedades anti-inflamatórias que podem positivamente afetar as comorbilidades na síndrome metabólica (por exemplo, DPOC, insuficiência cardíaca congestiva e doenças vasculares) (58). No entanto, os β -bloqueantes, considerados muito eficazes na insuficiência

cardíaca congestiva, parecem provocar alguns riscos nos doentes com DPOC com componente asmático (58). Para além disso, os esteróides sistémicos, que são usados para tratar as exacerbações da DPOC, podem afetar negativamente o controlo da glicose e causar osteoporose e hipertensão (58). Mesmo fármacos especificamente desenvolvidos e usados para tratar doenças respiratórias, como broncodilatadores inalatórios e esteróides, podem exercer efeitos sistémicos significativos nas doenças cardiovasculares (58). As guidelines atuais melhoram substancialmente a qualidade dos cuidados clínicos; no entanto, muitas ignoram o facto de a maioria dos doentes crónicos apresentarem uma ou mais comorbilidades associadas (58). Mudanças neste âmbito devem ser feitas não apenas pelos profissionais de saúde mas principalmente pelo sistema de saúde (58).

Cessaçãõ tabágica

Como o tabagismo é a principal causa de DPOC, a sua cessação é o componente mais importante do tratamento desses doentes pelo que educação e intervenção a este nível são fundamentais assim como o adequado acompanhamento deste processo (42). A cessação tabágica é a única intervenção que poderá reduzir o declínio da função pulmonar, com alívio também dos sintomas e redução da mortalidade (36, 57).

Visto que a inflamação crónica é o mecanismo comum para a maioria destas doenças e considerando os efeitos inflamatórios sistémicos do tabaco, a cessação tabágica é essencial porque não é apenas o principal fator de risco de DPOC como afeta positivamente as comorbilidades associadas (41). A cessação tabágica está associada a diminuição no risco de eventos miocárdios, reduz o risco de muitos cancros e aumenta a densidade mineral óssea nas mulheres em pós menopausa (41). Para além disso, foi mostrado que a cessação tabágica retarda a progressão da falência renal num pequeno grupo com doença renal primária (41). Apesar de se considerar que o tabagismo é um fator de risco para diabetes, a sua cessação curiosamente leva, a curto prazo, a um maior risco que é parcialmente mediado pelo ganho de peso e inflamação sistémica (41). No acompanhamento destes doentes é importante o uso de terapêuticas apropriadas incluindo adesivos, gomas ou inaladores de nicotina, bupropiona e varenicline (42).

Tratamento de suporte: Reabilitação pulmonar e oxigenoterapia

A capacidade para o exercício frequentemente avaliada pela distância percorrida em 6 minutos é influenciada pela capacidade pulmonar mas também pelos efeitos extrapulmonares da DPOC como diminuição da força do músculo-esquelético (57). A monitorização da tolerância do exercício pode ser útil na identificação dos doentes que poderão beneficiar mais desta intervenção (57). A atividade física diminui significativamente nos doentes com DPOC e declina gradualmente nos estadios mais avançados da doença (41). Esta característica é também um preditor independente de níveis aumentados de PCR, IL-6 e fibrinogénio e há

uma crescente evidência de que pessoas fisicamente inativas têm níveis superiores de marcadores de inflamação sistêmica em comparação com pessoas fisicamente ativas (41). A reabilitação pulmonar vai abordar importantes componentes extrapulmonares que não são abrangidos por nenhum tratamento farmacológico e poderá por isso ser a razão da sua enorme eficácia (41) sendo assim um componente essencial na abordagem destes doentes (42). As intervenções no estilo de vida em geral e a reabilitação pulmonar especificamente são componentes essenciais do cuidado do doente e devem em princípio ser avaliados em qualquer paciente e em quaisquer estádios GOLD (41). O treino de exercício é o componente mais importante do programa de reabilitação pulmonar (42). Educação apropriada sobre a doença em si, o seu tempo de evolução e as opções de tratamento, assim como o suporte psicossocial, incluindo a cessação tabágica e as intervenções nutricionais, são parte de um programa de reabilitação de sucesso (41, 57). Os doentes com DPOC moderado a moderadamente grave são os melhores candidatos para este tratamento, nos quais os efeitos incapacitantes da insuficiência respiratória em último estadio poderão ser prevenidos (42). Reabilitação pulmonar tem mostrado melhorias em vários fatores como capacidade de exercício, qualidade de vida, prognóstico e incidência de comorbilidades (57). O programa de reabilitação deve ter recursos disponíveis para ensino e supervisão de técnicas terapêuticas respiratórias como oxigénio, uso de inaladores e nebulizadores, terapia física (técnicas de respiração, tratamento físico torácico, manutenção postural, condicionamento ao exercício e atividades da vida diária) (42). Igualmente desejáveis são os serviços para avaliação e aconselhamento das necessidades nutritivas, psicológicas e aconselhamento vocacional (42).

Foi já demonstrado que o oxigénio suplementar melhora a sobrevivência dos doentes hipoxémicos (32, 42). Outros efeitos benéficos de oxigenoterapia de longa duração incluem redução na policitemia, nas pressões da artéria pulmonar, na dispneia, na hipoxemia durante o sono e nas arritmias noturnas assim como melhoria da prática de exercício físico e da capacidade cognitiva (32, 42). O oxigénio pode também melhorar os testes neuropsiquiátricos e a tolerância ao exercício (42). A dessaturação do oxigénio induzida pelo exercício é uma indicação aceite para este tratamento (42).

O suporte ventilatório deve ser considerado se os doentes apresentarem hipoxemia e/ou hipercapnia com baixo pH (inferior a 7.35) persistente (42). Vários estudos têm mostrado que a ventilação por pressão positiva não invasiva (VPPNI) é benéfica em doentes com insuficiência respiratória, diminuindo a necessidade de ventilação mecânica invasiva e suas complicações e possivelmente melhorando a sobrevivência (42). Certas condições tornam os doentes menos responsivos ao VPPNI como paragem respiratória, instabilidade médica (choque, isquémia cardíaca), incapacidade para proteção das vias aéreas, excessivas secreções, agitação ou falta de cooperação, trauma craniofacial ou deformações (42). Independentemente da utilidade do VPPNI nas insuficiências respiratórias agudas a crónicas, o

seu uso nos doentes com DPOC estável permanece controverso e não é rotineiramente recomendado (42).

Intervenções farmacológicas

Até ao momento não existem tratamentos específicos da DPOC; as terapias em uso são as da asma e adaptadas à DPOC apesar de o padrão inflamatório na asma ser muito diferente (36, 41). A maioria dos estudos clínicos realizados tem mostrado que os fármacos usados na DPOC não modificam significativamente o declínio a longo prazo do FEV₁ (41). O tratamento da DPOC é ainda principalmente direcionado à diminuição dos sintomas, redução da taxa de exacerbações e melhoria da tolerância ao exercício e do estado geral de saúde (41). Os benefícios na preservação da função pulmonar conseguidos com a medicação devem ser ponderados com os efeitos adversos da mesma assim como a sua ação em outros órgãos e os seus custos (36).

I. Broncodilatadores

Os broncodilatadores exercem um papel central no tratamento dos doentes com DPOC e são o pilar do tratamento farmacológico corrente (41). Em geral os broncodilatadores devem fornecer algum alívio sintomático mesmo na ausência de um efeito broncodilatador nas provas de função pulmonar (11). Os broncodilatadores inalados mais frequentemente usados são os agonistas β_2 e os anticolinérgicos com duração de ação variável (36, 41). A via inalatória é preferível à via oral e os broncodilatadores de longa ação são mais efetivos do que os de curta duração (36, 42). Estes fármacos melhoram a qualidade de vida e reduzem as exacerbações (41). Os β -agonistas estimulam os recetores β_2 adrenérgicos, aumentando os níveis de AMP cíclico com isso inibindo a broncoconstrição e estimulando o relaxamento do músculo liso das vias aéreas (36, 42). Os β -agonistas inalatórios de curta duração como albuterol, salbutamol e levalbuterol têm um rápido início de ação (minutos) e uma duração de ação na ordem das 4 a 6 horas (60). Componentes de longa duração como salmeterol (início de ação em 1 hora) e formoterol (início de ação em minutos) têm uma duração de aproximadamente 12 horas sem taquifilaxia demonstrável com o seu uso regular (36). Nos pacientes com sintomas suaves intermitentes é razoável iniciar o tratamento com um β -agonista de curta duração inalatório (42). Nos doentes com sintomas persistentes é indicado o uso de β -agonistas de longa duração; estes fármacos previnem o broncoespasmo noturno, aumentam a resistência ao exercício e melhoram a qualidade de vida (42).

Os anticolinérgicos bloqueiam os recetores muscarínicos (M1, M2 e M3), bloqueando a ação da acetilcolina no músculo liso das vias aéreas e conduzindo ao seu relaxamento (36, 42). Anticolinérgicos de curta duração (brometo de ipratropio, oxitropio) podem ter efeitos duradouros até 8 horas após a sua administração, enquanto os de longa duração (tiotropio) exercem efeitos que podem ser superiores a 24 horas (36). Os anticolinérgicos de curta duração conduzem a uma diminuição na hiperinsuflação induzida pelo exercício físico e os de

longa duração são muito efetivos na indução da broncodilatação prolongada e diminuição da hiperinsuflação, para além de aliviarem a dispneia, diminuírem as exacerbações e melhorarem a qualidade de vida (42). Os anticolinérgicos inalatórios têm uma absorção sistémica muito limitada (36). O tiotrópio representa o agente de primeira linha para pacientes com sintomas persistentes (42).

Pelos seus efeitos no músculo liso, os broncodilatadores podem melhorar a função pulmonar, hiperinsuflação, dispneia, tolerância ao exercício e diminuir a hipoxemia noturna (36). Estes fármacos têm também outros efeitos; por exemplo, os β -agonistas têm efeitos em múltiplos componentes do sistema respiratório: diminuição da proliferação do músculo liso, diminuição do número, atividade e função dos neutrófilos e aumento da frequência de batimento ciliar (36). Muitas destas ações podem ajudar a contrariar a inflamação excessiva, restaurar a imunidade inata e prevenir a remodelação das vias aéreas (36).

As guidelines atuais recomendam o tratamento de pacientes com DPOC moderado a grave com um broncodilatador de longa ação (41). Nos doentes com DPOC grave e exacerbações frequentes, corticosteróides inalados adicionais devem ser ponderados (36, 41). Quando combinadas, estas classes de fármacos podem ter efeitos aditivos, retardando o declínio da função pulmonar (36).

Sob interesse estão os fármacos que inibem a fosfodiesterase-4 (PDE-4) já que esta enzima é encontrada nas células imunes e inflamatórias assim como nas células do músculo liso das vias aéreas (36). A teofilina é um inibidor não específico da fosfodiesterase que aumenta o AMPc intracelular do músculo liso das vias aéreas (42). Os seus efeitos broncodilatadores são mais visíveis em altas doses onde existe também um maior risco de toxicidade limitando o seu uso (42). A inibição da PDE-4 pode conduzir à diminuição da inflamação das vias aéreas na DPOC, como foi observado pelas contagens de neutrófilos e eosinófilos na expectoração destes doentes (36). A teofilina é de particular valor naqueles doentes menos aptos a usar a terapia sob a forma de aerossol (42). A combinação de dois ou mais broncodilatadores (teofilina, albuterol e ipratropio) tem algum benefício dados os seus efeitos aditivos, podendo resultar em máximo benefício na DPOC estável (42). Os inibidores específicos da PDE-4 cilomilast e roflumilast têm efeito anti-inflamatório e broncodilatador; no entanto desencadeiam irritação do trato gastrointestinal inferior (42).

II. Corticosteróides

Os corticosteróides inalatórios são frequentemente usados na DPOC grave de forma a interromper as vias inflamatórias (36, 41, 42). No entanto, o seu efeito nesta patologia parece ser menos notável que na asma (36, 42). Pelo menos na DPOC moderada a grave os corticosteróides inalatórios diminuem o número de exacerbações e melhoram a qualidade de vida (36, 42). Os corticosteróides inalados podem reduzir a inflamação local nos doentes com

DPOC moderada a grave (36, 41)mas tanto a fluticasona com ou sem salmeterol e o tiotropium falharam na redução dos níveis serológicos de PCR e IL-6 (41). Esta observação sugere que os fármacos atuais podem deprimir a inflamação local pulmonar mas não são aptos a prevenir a inflamação sistémica (41). A combinação de corticosteróides com β -agonistas de longa duração mostrou ter mais benefícios que os corticosteróides isolados (42). Este facto em combinação com o desenvolvimento mais frequente de pneumonia nos pacientes tratados com corticosteroides sugere que nos doentes com DPOC os corticosteróides não devem ser prescritos isoladamente mas em combinação com β -agonistas de longa duração (42). Nestes doentes é importante o desmame o mais precocemente possível dado que a população idosa é suscetível a complicações como alterações dermatológicas, desenvolvimento de cataratas, diabetes, osteoporose e infeção secundária não surgindo estes riscos com os corticosteroides aerossolizados e nas doses padrão (42).

A relação dose-resposta e a segurança a longo prazo dos corticosteroides são ainda desconhecidas e os efeitos destes fármacos na inflamação pulmonar e sistémica em doentes com DPOC é controversa sendo seu papel na abordagem do doente limitado a indicações específicas (51). O tratamento regular com corticosteroides inalados alivia os sintomas, melhora a função pulmonar e qualidade de vida e reduz a frequência das exacerbações nos doentes com $FEV_1 < 60\%$ (51). Contudo o tratamento regular com estes fármacos não modifica o declínio do valor de FEV_1 a longo prazo nem a mortalidade (51). Este tratamento está associado a uma maior prevalência de candidíase oral, disfonia, hematomas e pneumonia (51).

Os corticosteroides orais apresentam numerosos efeitos adversos sendo um decorrente do tratamento de longa duração importante: a miopatia esteroide que contribui para fraqueza e redução da funcionalidade muscular e insuficiência respiratória nos doentes com DPOC grave (51).

III. Tratamento combinado

Muitos estudos que avaliaram o valor do tratamento combinado mostraram significativas melhorias em relação aos fármacos individuais (42).

Com base em estudos realizados neste âmbito o tratamento combinado mostrou benefícios na taxa de exacerbações, número de hospitalizações, qualidade de vida e função pulmonar em relação aos fármacos individuais (42). Uma vez que os sintomas se tornem persistentes, o tratamento deve ser iniciado com um anti-muscarínico de longa duração como tiotropio ou um β -agonista de longa duração (42). Com o atingimento de um FEV_1 inferior a 60% e se o doente continuar sintomático, evidências recentes sugerem a adição da combinação de corticosteroides e β -agonistas de longa duração e a continuação do tiotropio é razoável dado a sua efetividade e segurança (42).

IV. Mucocinéticos

Estes fármacos têm como objetivo a diminuição da viscosidade da expetoração de forma a facilitar a expetoração (42). A acetilcisteína mostrou exercer benefícios sintomáticos e o seu uso na Europa é favorecido pelos seus concomitantes efeitos antioxidantes (42). Existe alguma evidência de que nos doentes não tratados com corticosteroides inalados, o tratamento com mucolíticos como carbocisteína ou N-acetilcisteína pode reduzir a taxa de exacerbações apesar de uma revisão ter demonstrado pouco ou nenhum efeito na qualidade de vida global (51).

V. Antibióticos

Em doentes com evidência de infeção no sistema respiratório como febre, leucocitose e alterações observadas à radiografia do tórax, os antibióticos têm mostrado ser efetivos (42). Se ocorrerem infeções recorrentes, particularmente no Inverno, tratamentos prolongados contínuos ou intermitentes com antibióticos podem ser úteis (42). As principais bactérias que devem ser consideradas são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, apesar de doentes com limitação ao fluxo aéreo grave apresentarem maior prevalência de infeções por bactérias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* (42). A escolha do antibiótico depende da experiência local, das culturas da expetoração e da sensibilidade do doente (42).

VI. Vacinação

Idealmente as infeções do sistema respiratório devem ser prevenidas nos doentes com DPOC através de vacinas efetivas (42). Assim, a profilaxia de rotina com vacinas anti-pneumococcus e anti-influenza é recomendada (42).

VII. Tratamento das exacerbações

Uma exacerbação é um evento no curso natural da doença caracterizado por uma alteração na sintomatologia basal do doente (dispneia, tosse e/ou expetoração) suficiente para garantir uma alteração na abordagem do doente (42). As exacerbações agravam a qualidade de vida e causa frequentes admissões hospitalares com aumento nos custos, especialmente nos doentes com formas mais graves da doença (57). Neste caso devem-se descartar insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, arritmias e embolismo pulmonar, os quais podem apresentar sinais e sintomas semelhantes aos da exacerbação de DPOC (42). O tratamento farmacológico das exacerbações é iniciado com os mesmos fármacos terapêuticos avaliados na abordagem a longo prazo da DPOC (42). Os fármacos mais importantes são os β_2 -agonistas de curta ação associados ou não a anticolinérgicos de curta ação (51). É importante evitar tratamentos prolongados (mais de 2 semanas) ou com altas doses já que pacientes idosos são suscetíveis a

complicações graves como psicose, retenção de fluidos e necrose vascular óssea (42). Os corticosteroides sistêmicos encurtam o tempo de recuperação do doente, melhoram a função pulmonar (FEV_1) e a hipoxemia arterial (PaO_2) e reduzem o risco de recaída (51). O tratamento oral com prednisolona é preferível sendo a budesonida nebulizada isolada uma alternativa aos corticosteróides orais no tratamento das exacerbações (51). Os antibióticos têm sido úteis nas exacerbações por infecção traqueobrônquica (42) e devem ser administrados atempadamente (11, 36). O tratamento empírico habitual é uma aminopenicilina associada ou não a ácido clavulânico, macrólido ou tetraciclina (51). As exacerbações devem ser prevenidas e tratadas de forma agressiva por terem um efeito prolongado e intenso na qualidade de vida e poderem resultar em perda acelerada da função pulmonar (42). Para além do tratamento mencionado, alguns pacientes podem necessitar temporariamente de oxigénio suplementar (11, 36, 42).

Intervenção cirúrgica: Redução do volume pulmonar e transplante

Para pacientes com grandes bolhas localizadas e função pulmonar relativamente preservada, a ressecção de bolhas tem provado ser útil (42).

Em doentes com enfisema grave difuso o transplante pulmonar resulta na normalização da função pulmonar e melhoria na capacidade para o exercício físico e na qualidade de vida, mas o seu efeito na sobrevivência permanece controverso (42). Vários fatores devem ser considerados na avaliação de um candidato para transplante pulmonar incluindo incapacidade pulmonar, sobrevivência esperada sem transplante, comorbilidades associadas e preferências do doente (42). As recomendações atuais referem que os doentes devem ter idade inferior a 65 anos sem qualquer outra condição médica que possa encurtar a sobrevivência esperada (42). A presença de um índice BODE elevado facilita a seleção dos candidatos porque estes têm um pior prognóstico se não tratados (42).

O outro procedimento cirúrgico que recentemente tem recebido atenção é a pneumoplastia ou redução do volume pulmonar cirúrgico (RVPC). É uma alternativa para doentes selecionados com enfisema heterogéneo que se mantêm sintomáticos após tratamento médico (42). A RVPC melhora o FEV_1 em aproximadamente 10%, com grandes melhorias na tolerância ao exercício, dispneia e qualidade de vida (42). O efeito na sobrevivência é maior nos pacientes com doença do lobo superior heterogénea e limitada capacidade ao exercício após reabilitação (42). O candidato ideal deve ter um FEV_1 entre 20 e 35%, uma capacidade de difusão do monóxido de carbono não inferior a 20%, hiperinsuflação e poucas comorbilidades (42). A colocação por broncofibroscopia de válvulas unidirecionais ou substâncias biológicas capazes de induzir o encerramento de áreas enfisematosas pode acrescentar uma nova ferramenta para tratar pacientes selecionados com DPOC avançada (42).

2.7.2 - Tratamento de reposição da AAT

Nos anos 80 estimou-se que a AAT poderia ser purificada em quantidade do plasma de indivíduos saudáveis e introduzida em indivíduos com deficiência de AAT (7). Este tratamento demonstrou aumentar os níveis de AAT na circulação e no lavado bronco-alveolar (7, 61). Infusões semanais ou mensais de AAT humana mostraram ser efetivas na manutenção dos níveis plasmáticos de AAT com poucos efeitos adversos e, teoricamente, poderiam inibir o desenvolvimento de enfisema (12). Com base na avaliação dos níveis de AAT na circulação em alguns indivíduos PiSZ com e sem enfisema pulmonar constatou-se que indivíduos com níveis de 80mg/Kg de AAT pareciam estar protegidos da destruição pulmonar e estas tornaram-se as concentrações mínimas para o tratamento de reposição (7).

Assim sendo, a abordagem mais específica para tratar a deficiência de AAT é a reposição intravenosa dos níveis desta proteína na sua forma purificada de forma a obter níveis sanguíneos acima de 50mg/dL, limite a partir do qual se considera que o pulmão está minimamente protegido da ação da elastase (10, 13, 17). A AAT permanece atualmente o único inibidor da elastase neutrofílica usado na prática clínica (42) e o único tratamento atualmente aprovado para a deficiência de AAT (10, 61). Deste modo, o principal objetivo desta terapêutica no tratamento dos doentes com deficiência de AAT e doença pulmonar consiste em aumentar os níveis desta proteína no plasma e interstício pulmonar e corrigir o estado deficitário, de forma a alcançar valores passíveis de prevenir futura destruição pulmonar e retardar a progressão da doença (11). A terapêutica em questão foi introduzida durante os anos 80, é preparada a partir de plasma humano de doadores sanguíneos (26, 27) e administrada em doses semanais de 60mg/Kg de peso corporal (7, 11, 17, 26, 56). Esta dose parece conseguir manter os níveis acima de 80mg/Kg e aumentar significativamente os níveis de AAT no lavado bronco-alveolar (7) e foi a dose recomendada para a prolastina quando a mesma foi aprovada em 1987 para comercialização nos EUA pelo Cutter Laboratories (7). Uma infusão de AAT de 60 mg/Kg a cada 7 dias consegue manter concentrações de AAT no soro superiores a 0,5g/L no intervalo entre as doses (3, 14). Por um lado, por comodidade, serão preferíveis infusões com maiores intervalos de tempo entre as doses, no entanto, para tal seriam necessárias doses superiores de forma a manter os valores nos limites adequados (3). Este regime aumenta os níveis de AAT nos pulmões documentado pelo aumento de 60 a 70% na capacidade anti-elastase neutrofílica do fluido de revestimento epitelial obtido via lavado bronco-alveolar (11). Estudos epidemiológicos associam níveis abaixo de 50mg/dL (11uM) a risco aumentado de desenvolver enfisema, valores entre 50 e 80mg/dL com risco incerto e valores acima de 80mg/dL com ausência de risco para doença pulmonar (11). Além disso, a dose semanal de 60mg/dL foi escolhida baseando-se no tempo de semi-vida da AAT, no volume de distribuição estimado e em experiências anteriores de infusão (11). Para além da prolastina, em 2003 nos EUA outros dois tratamentos foram aprovados e introduzidas na comercialização, Zemaira e Aralast (7, 11, 13). Alguns estudos têm comparado a eficácia e

segurança entre estas três formulações, mostrando que Aralast e Zemaira têm equivalência bioquímica com a Prolastina (11). Stocks J. e colegas em 2006 publicaram um estudo realizado com o intuito de demonstrar que um novo fármaco, zemaira, era bioquimicamente eficaz, seguro e tolerável nos doentes com enfisema e deficiência de AAT (62). Pretendiam demonstrar a bioequivalência deste novo fármaco ao já comercializado, a prolastina, e a manutenção dos níveis de AAT acima do limiar de proteção com o seu uso assim como o aumento dos mesmos nos lobos pulmonares inferiores (62). Pela realização do estudo os autores concluíram que a zemaira é bioequivalente à prolastina, é bem tolerada e segura no que respeita à transmissão viral, sendo uma opção terapêutica viável nos doentes em questão (62). Também Stoller e colegas mostraram em 2002 que a Respitina tem uma eficácia equivalente à da prolastina, sendo uma boa opção terapêutica (63). Um outro estudo realizado em 2006 comparou os vários produtos atualmente disponíveis (Zemaira, Aralast e Prolastina) e observou diferenças entre as mesmas nos níveis plasmáticos de AAT; contudo, estas diferenças não mostraram ser biologicamente importantes, já que os três produtos apresentaram tempos de meia vida semelhantes entre si e uma capacidade de neutralização da elastase neutrofílica similar (64).

A maior preocupação com estes produtos prende-se com a falta de documentos conclusivos sobre a sua eficácia no tratamento ou prevenção da doença pulmonar relacionada com a deficiência de AAT (4, 7, 12, 27). As razões para esta falta de estudos controlados são múltiplas: é uma doença rara e apenas 5 a 10% dos pacientes afetados estimados estão identificados, a doença pulmonar desenvolve-se lentamente e por muitos anos, e as ferramentas para monitorizar a progressão do enfisema apresentam algumas limitações na identificação de alterações mínimas (4). O custo e custo-eficácia do tratamento de reposição da AAT são na generalidade analisados pelo custo por ano de vida salvo (CLYS) em doentes tratados (11). Alkins e O'Malley calcularam o custo adicional por ano de vida salvo com o uso deste tratamento e concluíram que num regime de infusões semanais de AAT de 60mg/kg num doente com 70Kg com deficiência de AAT grave e FEV₁ inferior a 50% o CLYS era 13,971dólares (11). Com base neste estudo sugeriu-se que o tratamento era custo-efetivo nos doentes com deficiência de AAT e enfisema com um significativo grau de disfunção pulmonar. Sugeriu-se também que o custo-eficácia deste tratamento era comparável ao da hemodiálise (11).

Num estudo publicado em 2003 por Mullins C. e colegas sobre os principais componentes dos custos médicos da deficiência de AAT, os mesmos concluíram o custo anual é extremamente elevado, sendo o custo anual dos doentes PiZZ muito superior ao dos doentes sem esta característica genética (65). Isto deve-se ao fato de o genótipo PiZZ estar associado a uma menor concentração de AAT, necessitando portanto mais provavelmente de tratamento com AAT exógena (65). Este tratamento de reposição mostrou constituir mais de 50% do custo total direto destes doentes, sendo as restantes componentes constituídas pela prescrição de

outro tipo de medicação que não o mencionado, os custos relacionados com a hospitalização, com o seguro de saúde e com os recursos humanos (65). Assim sendo, dado o elevado custo são necessários mais estudos neste âmbito (11, 27), de forma a se determinar o regime de tratamento mais custo-efetivo e os subgrupos de pacientes que poderão beneficiar dos mesmos (11).

Em dezembro de 1987, a FDA (The American Food and Drug Administration) aprovou e publicou as primeiras orientações do tratamento de reposição com infusões intravenosas de AAT purificada obtida do soro humano de adultos com enfisema moderado (FEV_1 de 30% a 65%) e deficiência grave de AAT (fenótipo PiZZ e concentração de AAT inferior a 50 mg/dL) (3, 9, 12). Em 1988, o Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue registou os pacientes que estavam a receber AAT exógena e os pacientes com esta doença mas não submetidos a qualquer tipo de tratamento (2, 66). Estes pacientes foram acompanhados entre 3 anos e meio a 7 anos com espirometrias realizadas a cada 6 a 12 meses tendo-se verificado que os doentes com valores de FEV_1 entre 35 a 49% em tratamento apresentaram uma taxa de declínio do FEV_1 inferior à dos doentes que não se encontravam a receber a AAT exógena e uma menor taxa de mortalidade (2, 66).

De forma a aferir da eficácia deste tratamento, tem havido uma atenção especial para a descoberta de biomarcadores pertinentes no envolvimento pulmonar na deficiência de AAT (11). Gottlieb et al mediram o efeito da AAT exógena (60mg/dL semanalmente durante 8 semanas) nas desmosinas urinárias, marcadores da degradação da matriz pulmonar em 12 doentes com deficiência de AAT (11). Durante o tratamento, a média de valores de excreção das desmosinas manteve-se inalterada dos seus altos valores basais, sugerindo que a degradação da elastina não estava dependente da elastase neste estágio da doença, pelo menos neste pequeno grupo de doentes (11). Resultados semelhantes foram obtidos de um estudo que comparava duas preparações comerciais diferentes de AAT, nas quais em nenhuma se observou que conduzisse a uma diminuição estatisticamente significativa na excreção das desmosinas urinárias durante 12 semanas (11).

Tendo em conta as últimas evidências científicas, a Sociedade Torácica Americana, a Sociedade Respiratória Europeia, a Escola Americana de Pneumologistas e a Associação Americana de Pneumologia recomendam a terapia de substituição para pacientes selecionados com enfisema pulmonar (9).

A experiência de milhares de indivíduos tratados com AAT exógena sugerem que em geral o mesmo é seguro e que os poucos efeitos adversos que provoca são suaves e raramente requerem grandes intervenções ou a interrupção do tratamento (11, 67). Wencker e colegas mencionaram os efeitos secundários associados ao uso do tratamento (60mg/Kg semanal) em 443 pacientes com deficiência de AAT grave e enfisema do registo alemão (11, 67). Entre 1989 e 1995 um total de 58000 infusões foram administradas e 124 efeitos secundários

referidos em 65 doentes (11, 67). Na maioria dos doentes, os efeitos observados resultaram da infusão intravenosa de proteínas como febre ou calafrios (em 17 doentes), urticária (em 18 doentes), náuseas ou vômitos (em 21) e fadiga (em 7). Aumento de dispneia foi referido em 17 doentes e pensa-se estar relacionada com a carga absoluta total de proteínas na infusão. Três pacientes abandonaram o tratamento devido aos frequentes sintomas de febre e calafrios imediatamente após cada infusão de diferentes lotes. Existiram 5 efeitos secundários graves referidos que conduziram a intervenção médica ou hospitalização. Quatro pacientes sofreram de reação anafilática e um doente de agravamento da sua insuficiência cardíaca congestiva, tendo todos recuperado. Nenhuma morte ou transmissão viral foi relatada no estudo (11, 67). Stoller e colegas publicaram também um estudo sobre os efeitos secundários do tratamento em questão (11, 68). Os pacientes foram divididos em três grupos: os que recebiam sempre o tratamento, os que o recebiam periodicamente e os que não se encontravam em tratamento. Em todos os participantes, a frequência absoluta de efeitos adversos foi muito baixa (aproximadamente 0,019 a 0,023 eventos por paciente por mês) e não houve alteração na percentagem de doentes com queixas com o passar do tempo. Um total de 720 efeitos foi relatado, sendo os mais comuns cefaleias (47%), tontura (17%), náuseas (9%) e dispneia grave (9%). Não foram referidos transmissão do vírus de hepatite, infecção VIH ou doença priónica. Os doentes tratados semanalmente referiram uma maior taxa de efeitos adversos e uma maior gravidade dos mesmos em comparação com aqueles que receberam AAT cada duas ou 3 semanas (11, 68).

Para além da sua eficácia no campo pulmonar, a terapia de reposição da AAT está também a ser bem-sucedida em vários outros campos médicos como fibromialgia, vasculite sistémica, asma brônquica, entre outras (9).

2.7.3 - Eficácia clínica do tratamento de reposição da AAT: estudos já realizados

Nos anos 90 estudos realizados nos EUA e na Alemanha permitiram detetar que indivíduos a receber prolastina apresentaram uma diminuição da taxa de declínio da função pulmonar e da mortalidade em comparação com aqueles que nunca a receberam (7, 13). Esta constatação apenas teve significado estatístico no grupo que apresentava dano da função pulmonar moderado (7). Um estudo randomizado com 56 pacientes realizado na Dinamarca e Holanda mostrou uma tendência para uma menor perda de tecido pulmonar nos indivíduos tratados com prolastina, como foi observado pelas densitometrias a partir de TC dos pulmões (7). Também um estudo a partir de um questionário na internet sugeriu que a prolastina reduziria a frequência das exacerbações nos indivíduos afetados (7).

N. Seersholm et al publicaram em 1997 os resultados do primeiro estudo não randomizado sobre a eficácia do tratamento de reposição da AAT por comparação dos valores de FEV₁ entre o grupo Alemão tratado (198 doentes) e o grupo dinamarquês não tratado (97 doentes) (4, 11, 12, 61). Os critérios de inclusão no grupo tratado foram: concentração da AAT no soro inferior a 35% do normal independentemente do genótipo, dano da função pulmonar com FEV₁ inicial inferior a 65% ou declínio anual do FEV₁ superior a 120mL e não fumador no momento do registo. Os doentes foram inquiridos sobre os seus hábitos tabágicos como fumadores (pessoa que fumou pelo menos 20 maços de cigarros ou pelo menos um cigarro por dia por pelo menos um ano), ex-fumador (deixou o tabaco há pelo menos 3 meses) e não fumador. Todos os 198 pacientes receberam a AAT - Prolastina semanalmente a uma concentração de 60mg/Kg. As provas de função pulmonar foram obtidas antes do início do tratamento, 1 semana após o mesmo, 3 meses após, 6 meses após e posteriormente a cada meio ano, de acordo com as recomendações europeias. Para tornar o grupo alemão o mais comparável possível com o dinamarquês, o grupo em tratamento teve de obedecer a certos critérios de inclusão: genótipo PiZZ, doentes ex-fumadores antes de entrarem no estudo, terem recebido o tratamento há pelo menos 1 ano e terem realizado 2 ou mais espirometrias com pelo menos um ano de intervalo durante o período de tratamento. Os pacientes do grupo não tratado foram selecionados do registo de deficiência de AAT Dinamarquês. Naqueles doentes aos quais ainda não tinha sido feita a genotipagem considerou-se serem PiZZ, PiMZ ou PiSZ se os seus valores de AAT fossem inferiores a 12µmol/L. Estes pacientes deveriam ainda ser ex-fumadores, ter mais de 25 anos e ter resultados de pelo menos 2 espirometrias com um intervalo entre as mesmas igual ou superior a 1 ano. Para ambos os grupos foram avaliados os valores de FEV₁ e os mesmos valores foram avaliados consoante a idade do doente, o tempo de duração da doença, o tratamento, sexo e valor de FEV₁ inicial. Após 4 anos e 6 meses, através da análise dos resultados verificou-se uma significativa diminuição do declínio dos valores de FEV₁ no grupo em tratamento em comparação com o grupo dinamarquês. A estratificação dos grupos pelo valor de FEV₁ inicial mostrou que o efeito se verificou principalmente no grupo com FEV₁ entre 31 e 65% (obstrução moderada) onde o benefício foi uma redução de 21mL/ano de declínio. Isto é particularmente relevante já que a maioria dos pacientes tem os valores de FEV₁ nesta faixa aquando do diagnóstico. A razão para que o efeito seja estatisticamente significativo apenas no grupo com FEV₁ entre 31 e 65% deve-se, em parte, ao pequeno número de doentes nas faixas de extremo e, em parte, ao critério de inclusão no grupo alemão em que o valor inicial de FEV₁ deveria ser inferior ou igual a 65% ou o declínio de FEV₁ anual deveria ser superior ou igual a 120mL. Assim sendo, os autores do artigo em questão concluem existir um efeito benéfico do tratamento de reposição da AAT nos doentes com FEV₁ inicial entre 31 e 65% (12).

O maior estudo de coorte prospetivo nos EUA foi conduzido pelo National Heart Lung and Blood Institute AATD Registry Group, que em 1998 estudou 927 doentes, dos quais 277 não estavam a receber AAT exógena (Prolastina) na dose de 60mg/Kg, ao contrário de 650

tratados (11, 61). Todos os doentes tinham pelo menos 18 anos e valores de AAT inferiores a $11\mu\text{mol/L}$ ou genótipo PiZZ. Os doentes foram também classificados consoante o seu estado tabagista e consoante a frequência com que realizavam o tratamento. Dos tratados, 389 doentes faziam sempre o tratamento e 261 faziam-no parcialmente. A maioria dos doentes que faziam esporadicamente o tratamento iniciou o mesmo pelo menos 3 meses após o registo e 38% descontinuou permanentemente a medicação tendo sido a razão mais apontada o transplante pulmonar seguindo-se fatores económicos e reações adversas. Entre aqueles que nunca receberam o tratamento, a principal razão apontada foi a não recomendação por parte do médico por boas provas funcionais, seguindo-se o custo, o transplante pulmonar, a não recomendação pelo médico por fraca função pulmonar e, por fim, contraindicação médica. A maioria (51.3%) dos doentes tratados fez a medicação semanalmente, 25,3% duas vezes por semana e 21,8% mensalmente. A idade média dos doentes foi 46 anos, 55% eram do sexo masculino e 71% ex. fumadores. Foram investigados por queixas sintomáticas pulmonares 71% dos doentes. Comparando com aqueles que receberam tratamento, os que nunca o receberam apresentaram mais valores de FEV_1 superiores a 80%, apresentaram menos queixas do foro pulmonar e tinham baixo apoio familiar. Foram realizadas espirometrias antes e após tratamento com broncodilatador (61). O valor de FEV_1 pós-broncodilatador basal ou inicial foi usado como covariante usando os estádios do American Thoracic Society: normal se $\text{FEV}_1 \geq 80\%$, estadio 1 se FEV_1 entre 50 e 79%, estadio 2 se FEV_1 entre 35 e 49% e estadio 3 se $\text{FEV}_1 < 35\%$. É considerada resposta broncodilatadora a um aumento de pelo menos 200mL e 12% acima do valor pré-broncodilatador. As análises de FEV_1 incluíram doentes com 2 ou mais valores de FEV_1 obtidos há pelo menos 1 ano. Valores de FEV_1 obtidos após transplante pulmonar ou hepático foram excluídos. Através de um período de seguimento de 3 anos e meio, constatou-se que o grupo tratado teve uma diminuição da taxa de mortalidade em comparação com o não tratado, particularmente nos doentes com FEV_1 inferior a 50%. Globalmente não existiu uma diferença estatisticamente significativa no declínio do FEV_1 entre ambos os grupos, mas nos pacientes com obstrução moderada ao fluxo de ar (FEV_1 entre 35 e 49%) o declínio na função pulmonar e a taxa de mortalidade foram substancialmente inferiores nos doentes que receberam AAT. Entre os doentes com FEV_1 entre 35 e 49% a taxa de declínio do FEV_1 foi menor nos tratados, com diferença de 27mL/ano. Na combinação do estadio 1 e 2 (de 35 para 79%) a diferença média foi de 14mL/ano. Foi também analisado o subgrupo 30 a 64% de FEV_1 o que mostrou uma diminuição do declínio de FEV_1 nos doentes tratados (diferença de 18mL/ano). Após seguimento de pelo menos 6 meses após o registo, verificou-se que o aumento da idade, o baixo nível educacional, valor diminuído de FEV_1 , transplante pulmonar e não tratamento com AAT estavam significativamente associados a aumento no risco de mortalidade. O sexo não foi considerado um preditor significativo para a mortalidade e quando se ajustou o estudo para o sexo e outras variáveis verificou-se que o risco de mortalidade era significativamente menor nos doentes em tratamento. O valor de AAT no soro, a resposta broncodilatadora ao início e o estado tabagista não foram significativamente relacionados com a sobrevivência. O uso de oxigénio (≥ 12 horas/dia) foi associado a aumento

de mortalidade. A frequência inicial de tratamento não foi relacionada com a sobrevivência nos doentes que recebiam tratamento após ajustamento dos fatores. Conclui-se também neste estudo que as principais causas de morte conhecidas foram enfisema (72%) e cirrose (10%) seguido de malignidade, diverticulite, sépsis/infeção e trauma/acidente. As características encontradas associadas a uma maior rapidez no declínio do FEV₁ incluem: sexo masculino, estado atual de tabagista, idade compreendida entre 30 e 44 anos, FEV₁ entre 35 e 79%, resposta ao broncodilatador, baixos níveis séricos de AAT e não tratamento de reposição. A maior rapidez de declínio observada nos doentes com respostas broncodilatadoras sugere uma ligação entre a patogénese da doença e a hiperresponsividade do fluxo aéreo. Os doentes identificados devido à presença de sintomas de DPOC apresentaram obstrução ao fluxo aéreo mais grave que aqueles identificados por terem familiares afetados. A taxa média de declínio do FEV₁ entre os 927 doentes foi de 54mL/ano. Exposição ocupacional a fumos e pó prévia e durante o registo, não foi estatisticamente relacionada com o declínio de FEV₁ (61).

Também em 1998 O The alpha-1-antitrypsin deficiency registry study group detetou uma significativa redução do declínio do FEV₁ em pacientes que tinham FEV₁ inicial 35 e 49% e entre 30 e 64% e se encontravam em tratamento de reposição (10, 61). As principais razões para os doentes não receberem tratamento foram apontadas por este grupo e consistem na não indicação por parte do médico, alto custo, receção ou antecipação do transplante pulmonar e contra-indicação médica (10). Pacientes que não receberam tratamento tinham valores elevados de FEV₁, poucos sintomas pulmonares, reduzido suporte familiar (10).

Num estudo publicado no “American Journal of respiratory and critical care medicine” em 1999, Asger Dirksen e seus colaboradores avaliaram entre 1993 e 1997 um total de 58 doentes com deficiência de AAT de genótipo PiZZ e enfisema moderado a grave (FEV₁ entre 30 e 80%). Todos os doentes não fumavam há pelo menos 6 meses e as cotininas urinárias foram determinadas mensalmente. Foram estratificados segundo a idade e nível de FEV₁ e divididos em dois grupos, os que receberam AAT exógena mensal na dose de 250mg/Kg e os que receberam placebo, albumina humana, na dose 625mg/Kg em solução isotónica. À altura da inclusão no estudo e a cada 3 meses foram realizadas provas de função pulmonar (capacidade vital, capacidade vital forçada, FEV₁, capacidade de difusão do CO) e TC do tórax anual. Este foi o primeiro estudo randomizado do efeito da terapêutica de reposição da AAT na função pulmonar em doentes com enfisema moderado a grave. Os resultados não mostram efeito significativo na função pulmonar, ao contrário do efeito positivo contra a perda de tecido pulmonar, conduzindo a menor progressão do enfisema mas não a interrompendo. No entanto, por questões logísticas o tratamento foi feito mensalmente e não semanalmente como recomendado, o que pode ter interferido nos resultados. Os autores do estudo concluíram também que a TC é um método com maior sensibilidade para a deteção da

progressão do enfisema em comparação com os testes de função pulmonar apesar de ser ainda um novo conceito na monitorização da progressão do enfisema (4, 11, 27).

Também em 1999 Cantin e Woods referiram que a AAT sob a forma de aerossol inibe a proliferação bacteriana nas infeções pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* (2, 66). Este facto apoia o efeito antibacteriano da AAT e sugere que a via inalatória pode também ser eficaz (2, 66), estando a ser realizados estudos neste âmbito (11).

Em 2000 Lieberman J. e colegas publicaram os resultados de uma pesquisa realizada com o objetivo de documentar o benefício do tratamento com AAT dos doentes PiZZ (11, 66). Estes autores avaliaram 96 doentes que realizavam o tratamento em questão há pelo menos um ano e 47 doentes não tratados (11, 66). 74 de 89 doentes que receberam o tratamento por mais de um ano mencionaram acreditar que definitivamente beneficiaram do tratamento e 56 deles atribuíram-no a uma redução no número de exacerbações por infeções pulmonares (11, 66). Os resultados conseguidos por estes autores sugerem que o tratamento de reposição com AAT se associa a uma marcada redução na frequência de infeções pulmonares na maioria dos doentes (2, 3, 66). A maioria dos mesmos referiu uma frequência de 3 a 5 infeções por ano antes do tratamento, passando para 0 a 1 infeção após serem sujeitos ao tratamento por mais de um ano (2, 3, 11, 17, 66). O mecanismo pelo qual a AAT protege o doente contra infeções pulmonares recorrentes pode envolver a ação antibacteriana direta, ação anti-inflamatória e resposta anti imune (66). O enfisema não é reversível; no entanto, uma redução no número e gravidade de infeções pulmonares contribui consideravelmente para o conforto e bem-estar do doente e poderá levar a uma redução na carga intrapulmonar da elastase, que diminui a taxa de progressão do processo enfisematoso (2, 11, 66). Assim sendo, esta modalidade terapêutica diminui a inflamação pulmonar, a taxa de infeções e exacerbações e melhora a qualidade de vida do doente (2, 11, 17).

Wencker e colegas publicaram em 2001 um estudo no jornal oficial - Chest do American College of Chest Physicians sobre a progressão do enfisema nos doentes com deficiência de AAT antes e durante o período no qual receberam o tratamento de reposição a uma dose de 60mg/Kg por semana (4, 11). Este foi o primeiro estudo que comparou o declínio da função pulmonar antes e após o tratamento de reposição da AAT. Um total de 96 doentes foi incluído no estudo, 62 do sexo masculino e 34 do sexo feminino tendo sido os critérios de inclusão no estudo os seguintes: deficiência grave de AAT com níveis plasmáticos inferiores 35% do normal independentemente do genótipo, valor de FEV₁ inferior a 65% ou declínio anual superior a 120mL e não fumadores ou ex. fumadores há pelo menos 3 meses (4, 11). Foram selecionados apenas os doentes que tinham pelo menos 2 avaliações da função pulmonar antes e após o tratamento espaçadas por pelo menos um ano. Os critérios de exclusão foram: conhecida hipersensibilidade a componentes sanguíneos, deficiência de IgA completa, ser tabagista e história de insuficiência cardíaca direita. Os doentes foram geneticamente identificados e agrupados consoante o grau de dano funcional em FEV₁ inferior a 30%, entre 30% e 65% e

superior a 65% e, para analisar a influência do tratamento, o principal parâmetro utilizado foi a variação anual do valor de FEV₁. A maioria dos doentes apresentava a variante alélica Z, era ex. fumadora (70 doentes) e apresentava dano funcional pulmonar moderado a grave. Nem o sexo, hábitos tabágicos ou genótipo foram preditores de gravidade da doença. Durante o período de tratamento verificou-se uma diminuição significativa do declínio do valor de FEV₁ em relação ao período anterior. Os valores de FEV₁ aquando do tratamento foram comparáveis aos valores de doentes normais não fumadores. Nos doentes que apresentavam dano funcional inicial grave (FEV₁ inferior a 30%) não se verificou alteração dos parâmetros de FEV₁ antes e durante o tratamento nem declínio adicional de FEV₁ no tratamento. Os doentes com dano moderado apresentaram uma pequena redução no declínio do FEV₁ sem significância estatística em contraste com o grupo dinamarquês-alemão já descrito. Este facto deve-se a vários fatores. Em primeiro lugar este grupo é muito pequeno para demonstrar uma diferença significativa e, em comparação com o estudo comparativo, a perda de FEV₁ em pacientes com dano funcional moderado foi significativamente inferior. Um maior tempo de estudo cria uma seleção já que doentes com grande declínio de FEV₁ têm maior probabilidade de ser excluídos do estudo por cirurgia de redução de volume pulmonar, transplante pulmonar ou morte. Os doentes com FEV₁ superior a 65% apresentaram grande e significativa redução do declínio em 74mL por ano (de 123 inicial para 49mL com o tratamento). Verificou-se também que é nos doentes com rápido declínio de FEV₁ que o tratamento tem o efeito mais dramático e o declínio de FEV₁ pode ser reduzido em 203mL/ano. Em conclusão, este estudo mostra uma redução significativa na perda de função pulmonar durante o período de tratamento o que indica uma menor progressão no enfisema pulmonar. Os doentes com rápido declínio do FEV₁ antes do início da terapêutica apresentaram a maior redução no declínio de FEV₁. Diagnóstico precoce e um seguimento adequado são necessários para a identificação dos pacientes sob risco e o início do tratamento mesmo que a função pulmonar seja superior a 65% (4).

O efeito do tratamento de reposição da AAT nos marcadores inflamatórios foi também avaliado por Stockley R. e colegas num estudo publicado em 2002 (11, 69). Estes autores avaliaram 12 doentes com deficiência de AAT e genótipo PiSZ e PiZZ antes e após o tratamento com prolastina (60mg/Kg por 4 semanas) (11, 69). Verificou-se que esta modalidade terapêutica levou ao aumento da concentração de AAT na expetoração com diminuições significativas da atividade da elastase, do leucotrieno B4 (maior mediador de recrutamento e ativação dos neutrófilos), da mieloperoxidase e interleucina-8 (11, 69). Este tratamento restabeleceu também as concentrações de AAT nas vias aéreas para valores normais (69).

Foi demonstrado num estudo publicado em 2008 que a prolastina reduz a libertação de IL-8 por parte dos neutrófilos circulantes em resposta aos LPS assim como de outros marcadores de inflamação como FNT-alfa, IL-1, IL-6, IL-10 inibindo as respostas pró-inflamatórias

induzidas pelas endotoxinas bacterianas (11, 17, 70). Para além disso, é bastante eficaz em manter os níveis de AAT acima do limiar desejável entre as infusões não tendo sido também detetadas quaisquer exacerbações da doença entre as mesmas (10, 17).

Tonelli A. e outros autores publicaram em 2009 um artigo no International Journal of COPD no qual descreveram um estudo que realizaram sobre os efeitos da terapêutica de reposição da AAT (10). Num total de 2268 pacientes, selecionaram apenas os que apresentaram o genótipo PiZZ e desses, só os que haviam realizado pelo menos duas espirometrias com um intervalo de tempo entre elas de pelo menos seis meses. Estes doentes foram posteriormente divididos em dois grupos, os que se encontravam em tratamento e os que não estavam a ser tratados e os mesmos foram divididos consoante o valor de FEV₁ (inferior ou superior a 50%). Os pacientes foram também classificados como fumadores, ex. fumadores (indivíduos que deixaram de fumar há pelo menos 3 meses) e não fumadores (pessoas que nunca fumaram). A maioria dos doentes (78%) eram ex. fumadores (e esta percentagem aumenta para 85% se considerarmos apenas os doentes em tratamento), 20,8% eram não fumadores e 1,2% eram fumadores. A idade média dos doentes foi de 60 anos, 51,8% dos doentes eram mulheres, a idade média no momento do diagnóstico foi de 45,9 anos, 94% dos doentes eram de raça caucasiana. O tempo médio de consumo tabágico foi de 18,9 anos, o FEV₁ médio foi de 51,3%. O tratamento melhorou a função pulmonar, através de um aumento do valor de FEV₁, e este aumento apenas foi observado nos ex. fumadores e nos doentes com valor de FEV₁ inferior a 50%. Nenhuma diferença em termos de sobrevivência foi encontrada entre os dois grupos (10). No grupo não tratado foi observado um não habitual aumento do FEV₁; as explicações possíveis consistem nos efeitos anti-inflamatórios do tratamento com efeitos favoráveis em certos processos potencialmente reversíveis como por exemplo broncoconstrição e/ou o uso de diferentes equipamentos de espirometria.

Quando estratificados pelo valor inicial de FEV₁, os autores do estudo mostraram que o grupo que mais beneficiou do tratamento foi aquele com valor entre 35 e 65% (10). Os não fumadores não tiveram uma significativa diferença na taxa de declínio do FEV₁ (10). Estudos adicionais não mostraram uma significativa diferença na taxa de declínio do FEV₁ quando ex. fumadores foram comparados com não fumadores. Assim sendo, estes autores concluíram que o tratamento de reposição conduz a uma melhoria na função pulmonar quando ajustado à idade, sexo, estado de tabagismo e valor base de FEV₁ e são os ex. fumadores com FEV₁ inferior a 50% os que mais beneficiam do tratamento em estudo (10).

Também em 2009 uma experiência europeia (The EXacerbations and Computed Tomography scan as Lung End-points - EXACTLE trial) explorou o uso da densitometria por TC na avaliação do regime convencional do tratamento de substituição da AAT em doentes com deficiência de AAT e doença pulmonar (16, 45). O estudo incluiu 77 doentes com deficiência de AAT e genótipo PiZZ que receberam o tratamento de reposição a 60mg/kg IV semanalmente ou placebo durante 2 a 2 anos e meio (16, 45). Os doentes tratados apresentaram uma tendência

para a uma menor perda de densidade pulmonar, o que levou à conclusão de que a densitometria por TC pode ser um método mais sensível na deteção das alterações em resposta ao tratamento em questão, em comparação com outros parâmetros funcionas e subjetivos e foi também relacionado com o declínio do FEV₁ (11, 55). Concluíram também que a densidade pulmonar ao 15ºpercentil (PD15) é o índice mais sensível para progressão do enfisema e modificação do mesmo pelo tratamento em comparação com a densidade pulmonar média e o voxel index (54).

De forma semelhante, também um estudo realizado em 2010 por Stockley R. e colegas sobre a eficácia terapêutica do tratamento de reposição de AAT na perda de tecido pulmonar avaliada por TC confirmou que este tratamento reduz significativamente o declínio da densidade pulmonar no enfisema relacionado com deficiência de AAT e pode portanto reduzir o risco futuro de mortalidade nestes doentes (56). Contudo, é de referir que o efeito da terapia pode não ser demonstrável nos primeiros 12 meses, sendo a explicação deste fenómeno desconhecida e deduzindo-se que se poderá dever ao tempo necessário para reverter os processos inflamatórios já estabelecidos (56).

No entanto, não existe consenso sobre a eficácia da reposição da AAT. Através da publicação de um artigo em setembro de 2010, Peter C. Gotzsche e Helle Krogh Johansen concluíram que a terapêutica de reposição de AAT não deveria ser recomendada. Estes autores estudaram dois grupos de doentes. O primeiro grupo consistia em ex. fumadores com deficiência de AAT e genótipo PiZZ com enfisema moderado e FEV₁ entre 30 e 80%. Estes doentes encontravam-se em tratamento há pelo menos 3 anos com quatro infusões semanais de AAT (250mg/Kg) ou de albumina (placebo) (625mg/Kg). O segundo grupo consistia em ex. fumadores ou indivíduos que nunca foram tabagistas de genótipo PiZZ ou PiMZ ou PiSZ que estavam a fazer infusões semanais de AAT na dose de 60mg/Kg ou albumina como placebo. Ambos os grupos foram avaliados para as provas de função pulmonar (FEV₁ e difusão do monóxido de carbono) e o grupo 2 foi também avaliado através de densidade pulmonar por tomografia computadorizada. Para as medidas de função pulmonar, verificaram que os valores de FEV₁, DLCO e KCO diminuíram pouco em ambos os grupos em tratamento em comparação com o grupo placebo. A deterioração da densidade pulmonar foi menor no grupo em tratamento do que no grupo placebo, sugerindo que o tratamento poderá diminuir a perda de tecido pulmonar. Em ambos os grupos as TC mostraram considerável perda de densidade pulmonar, consistente com a progressão do enfisema. Assim sendo, não concluíram haver evidência de um efeito benéfico do tratamento com AAT. Efeitos adversos decorrentes do tratamento não foram elucidados. Na prática clínica, sérias reações têm sido descritas em 1% dos doentes, sob a forma de dispneia, deterioração de doença cardíaca grave (enfarte) e reações alérgicas graves (26). Neste documento, os autores referem que também uma avaliação Canadiana não mostrou existir benefícios na saúde dos doentes que recebem o tratamento em questão (26). A questão mais pertinente para este tratamento, o qual acarreta grandes custos económicos

que podem chegar aos 70 000 euros anuais por cada doente e a 150 000 dólares nos EUA é saber se efetivamente diminui a taxa de mortalidade (26). Considerando os dados mencionados, os autores consideram que o tratamento não tem efeito clínico benéfico, é extremamente dispendioso e tem importantes efeitos adversos (26).

Um estudo mais recente de 2012 foi realizado por T. Juan e colegas com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento de reposição de AAT no número de exacerbações da doença (71). Os critérios de inclusão neste estudo foram idade superior a 18 anos, deficiência de AAT grave com concentrações de AAT inferiores a 50mg/dL e tratamento de reposição com duração mínima de 18 meses (71). Os resultados mostraram eficácia do tratamento de reposição de AAT na redução da incidência das exacerbações suaves e graves da doença, com a consequente redução nos custos por admissão hospitalar e de prescrição de medicamentos (71). Também se mostrou uma redução na medicação concomitante para a patologia respiratória tendo sido significativa no uso de antibióticos (71). As avaliações dos parâmetros pulmonares particularmente FEV₁ e FEV₁/FVC mostraram que o declínio da função pulmonar foi semelhante ao de populações saudáveis, o que permite concluir que apesar de o tratamento não ser a cura para a doença, pode retardar a progressão da função pulmonar a um grau semelhante ao de indivíduos saudáveis (71). Foi mostrado também um baixo número de efeitos adversos, muitos deles ligeiros ou não associados ao tratamento em questão assim como menores custos associados à hospitalização, correspondentes a 3/4-2/3 dos custos correspondentes no período anterior ao tratamento (71).

2.7.4 - Recomendações no tratamento de reposição da AAT

Este tratamento é recomendado a indivíduos com genótipos anormais que apresentam níveis de AAT abaixo do limiar de proteção de 11uM e com evidência de obstrução do fluxo aéreo (11). Dado que infusões semanais de 60mg/kg têm mostrado ser efetivas na restauração dos níveis plasmáticos de AAT para níveis protetores e na restauração das propriedades anti-elastase do fluido epitelial pulmonar, este tratamento é recomendado a indivíduos com a patologia em questão (4, 11). Em vários estudos realizados mostrou-se que o regime adotado semanalmente é o melhor na manutenção dos níveis adequados de AAT entre as infusões e que variáveis independentes como sexo, idade, e peso corporal não têm influência nos parâmetros farmacocinéticos (11). Dado que nenhum estudo sugere eficácia deste tratamento nos indivíduos heterozigóticos PiMZ as recomendações atuais não apoiam o uso deste tratamento nos mesmos ao contrário dos indivíduos com genótipo PiSZ com níveis de AAT inferiores a 11uM e dano na função pulmonar (11).

O transplante pulmonar é indicado em doentes com deficiência de AAT e no estadio final do enfisema (11). No geral, o tratamento de reposição da AAT após transplante pulmonar não é

recomendado; no entanto, dado o aumento da atividade elastase nos episódios respiratórios sintomáticos, alguns médicos defendem o uso deste tratamento durante os episódios de inflamação pulmonar, incluindo na rejeição crónica ao transplante (11).

Os critérios para início da terapêutica de substituição atualmente usados em Portugal encontram-se na tabela 15. Na tabela 16 estão referidos outros critérios aprovados: os da ATS/ERS de 2003 e os da Canadian Thoracic Society de 2012.

Tabela 15: Critérios de inclusão para início do tratamento de reposição de AAT (72).

<p>Idade superior a 18 anos</p> <p>Concentração de AAT inferior a 35% do valor normal</p> <p>Genótipo PiZZ ou variantes deficitárias raras</p> <p>Não fumadores ou ex-fumadores há pelo menos 6 meses</p> <p>Enfisema pulmonar demonstrado por sintomatologia ou $FEV_1/FVC < 70\%$ e $FEV_1 < 80\%$</p> <p>Em casos não índice, demonstração de declínio acelerada da função pulmonar durante pelo menos um ano em doentes com FEV_1 entre 70 e 80%</p> <p>Ausência de deficiência de IgA</p> <p>Doentes motivados para o tratamento</p>
--

Tabela 16: Outros critérios para início do tratamento de reposição de AAT.

ATS/ERS (2003)	Canadian Thoracic Society (2012)
<p>Défice de AAT (concentração sérica $< 50\text{mg/dL}$)</p> <p>DPOC (FEV_1 30-65%)</p> <p>Declínio rápido da função pulmonar ($> 120\text{mL/ano}$)</p>	<p>Não fumadores ou ex-fumadores</p> <p>Défice de AAT (concentração sérica $< 50\text{mg/dL}$)</p> <p>DPOC (FEV_1 25-80%)</p>

2.7.5 - Prolastina

Como já afirmado anteriormente, a prolastina tem demonstrado em vários estudos retardar o declínio da função pulmonar e tem já uma tolerabilidade e segurança aprovadas (13).

Avanços científicos desde a introdução da prolastina no mercado têm tornado possível a introdução de modificações no seu processo de fabrico, tendo levado à produção da Prolastina-C (Alpha1-Proteinase Inhibitor [Human]) preparada de plasma humano, com maior nível de pureza, maior concentração do princípio ativo e maior margem de segurança no risco de transmissão de patógenos (13). Em 2010 foi publicado um estudo por Stocks J. e colegas realizado com o objetivo de investigar as características farmacocinéticas da prolastina-C nos doentes com deficiência de AAT e de as comparar com as das prolastina (13). Foi demonstrado bioequivalência entre as duas preparações permitindo concluir que a prolastina - C tem um perfil farmacocinético comparável ao da prolastina e o mesmo perfil de segurança, pelo que se conclui que a prolastina - C é segura e um tratamento efetivo na deficiência de AAT (13).

Segundo o Infarmed a prolastina está indicada para tratamento crónico de doentes com deficiência de AAT (genótipos PiZZ, PiSZ, nulo) e obstrução moderada do fluxo aéreo (FEV₁ entre 35 e 60%) sendo aconselhado que o doente seja não fumador ou ex-fumador (73). Contudo, este tratamento está contra-indicado nos doentes com deficiência seletiva de IgA e com anticorpos anti-IgA já que nestes casos podem ocorrer reações alérgicas incluindo reações anafiláticas, assim como nos doentes com hipersensibilidade conhecida a inibidores da AAT ou a qualquer um dos excipientes (73). No caso de uma reação grave de hipersensibilidade a prolastina deve ser imediatamente interrompida e deve ser instituído tratamento adequado (73). Dado que a prolastina pode causar um aumento transitório no volume sanguíneo, é necessária particular precaução nos doentes com insuficiência cardíaca grave assim como nos doentes com risco de sobrecarga circulatória (73). Deve ser considerada a vacinação apropriada (hepatite A e B) de doentes tratados regular ou repetidamente com inibidores de proteinase derivados do plasma e dado que este fármaco é constituído por uma grande percentagem de sódio, deve ser tido algum cuidado com os doentes sujeitos a dieta restrita deste ião (73).

Não são conhecidas interações medicamentosas e não existem estudos do uso da prolastina em doentes com idade inferior a 18 anos, assim como não existem dados clínicos dos efeitos deste tratamento na gravidez e amamentação (73).

Tabela 17: Efeitos adversos do tratamento com prolastina (71).

Pouco frequentes (> 0,1% a <1%)	Raros (> 0,01% a <0,1%)	Muito raros (< 0,01%)
Arrepios, febre, sintomas do tipo gripal Urticária Tonturas, confusão, cefaleias Dispneia Erupção cutânea Náuseas Artralgias	Taquicardia Reações de hipersensibilidade Hipotensão, hipertensão Lombalgias	Choque anafilático

Em Portugal o custo de 1 ampola (1000mg) de prolastina é de 339,2 euros, sendo que para um doente de 65Kg em tratamento semanal com 60mg/Kg, o custo anual é de 65.126,4 euros.

2.7.6 - Tratamentos em estudo

A grande área disponível para as trocas gasosas no pulmão tem sido reconhecida como uma via atraente para a administração sistémica da AAT exógena (11). Pequenos estudos têm mostrado que a administração por aerossol conduz a aumentos significativos da AAT para níveis protetores no plasma e no fluido de revestimento epitelial, o que pode ser traduzido por uma proteção anti-elastase com uma a duas vezes inalações por dia (11). Nos doentes com deficiência de AAT e dano da função pulmonar ligeiro, a adequada administração de AAT na periferia pulmonar parece ser conseguida pela via inalatória (11). Esta forma de tratamento, menos dispendiosa que a intravenosa, esta atualmente sob investigação (11).

Uma das grandes preocupações sobre a terapia de reposição da AAT é a fonte da substância - o plasma humano, ser limitada e o risco de transmissão de agentes infecciosos (7). Dadas estas preocupações, estão a ser desenvolvidas fontes alternativas do fármaco, a proteína AAT recombinante/transgénica e os inibidores sintéticos da elastase neutrofílica (7, 27). Estes inibidores sintéticos têm já sido usados para tratar a síndrome da dificuldade respiratória do adulto, a fibrose quística, a bronquite crónica e exacerbações da DPOC (7). No entanto, nenhum estudo de longo termo foi realizado para demonstrar o seu papel na modificação da progressão do enfisema pulmonar nos doentes com deficiência de AAT (7).

Como a patologia em causa nesta monografia é caracterizada por mutações de um gene, a terapêutica genética deve ser considerada no seu tratamento, existindo já estudos nos quais se inseriu o gene normal de AAT em células do músculo ou do fígado (7). Estudos animais da

universidade de Flórida foram realizados, introduzindo o gene normal de AAT em células estriadas do músculo usando um vetor associado ao adeno-vírus (3, 7). Neste âmbito foram demonstrados altos níveis de AAT a longo prazo em ratinhos (Song et al 1998) e não foram demonstrados quaisquer efeitos adversos (3, 7). Estão também a ser realizados outros estudos com outros vetores e estudos em humanos encontram-se ainda em fase de planeamento (7). No entanto, a introdução do gene normal não é capaz de reverter a produção dos produtos endógenos anormais, pelo que mesmo que prolongado, este tratamento não parece ser absolutamente terapêutico naqueles com patologia hepática (7). Alguns métodos estão ainda a ser considerados com o objetivo de reverter a produção anormal de AAT (7), os quais incluem o uso de oligonucleótidos e a tecnologia do ribossoma de forma a impedir a tradução da mensagem do RNAm na proteína mutada (7). Contudo, a efetividade deste tratamento é ainda teórica (7). Ainda mais especulativo é o conceito de reparação genética, tecnologia inicialmente denominada de quimeroplastia, a qual consiste no uso de oligonucleótidos quiméricos de DNA/RNA no reparo das mutações genéticas (7). Também os mecanismos de alteração genética das stem cells ex vivo e sua posterior introdução no fígado se encontram sob especulação (7).

Existem alguns novos fármacos sob investigação para o tratamento do enfisema relacionado com o tabagismo (7). Estudos recentes realizados em ratos sugerem que a administração de ácido trans-retinoico (all-trans retinoic acid ATRA) está associada á reversão das alterações do enfisema (7). Dadas estas constatações, foi sugerido que ATRA pode estimular o crescimento de novos alvéolos nos humanos com enfisema, no entanto, estas conclusões não foram obtidas nos estudos com humanos (7). Outra linha de investigação é baseada na observação de que os pulmões de indivíduos com enfisema tendem a apresentar reduções dramáticas de ácido hialurónico (7). Foi sugerido que quando se administra ácido hialurónico em animais, os mesmos ficam protegidos do enfisema induzido pela elastase (7), o que tem conduzido ao desenvolvimento de estudos sobre o benefício da administração de ácido hialurónico inalado nos indivíduos com deficiência de AAT na esperança de prevenir a progressão da doença pulmonar (7). O conhecimento de que a inativação oxidativa da AAT pode conduzir à perda da actividade antiproteínase tem levado à consideração de substâncias com potencial antioxidante no tratamento de indivíduos com enfisema relacionado com deficiência de AAT (7). Médicos têm sugerido o uso de complementos com vitaminas A, C, e/ou E e outros com maior poder antioxidante estão a ser considerados, no entanto, há pouca evidência de benefício deste tratamento (7).

Tabela 18: Tratamentos específicos para deficiência de AAT (7).

Classe terapêutica	Uso nos doentes com deficiência de AAT
Tratamento de reposição intravenoso	3 Fármacos aprovados em pelo menos um País; 2 Fármacos aguardam aprovação
Tratamento de reposição inalatório	2 empresas testaram esta via; 2 fármacos considerados para uso
Tratamento recombinante/transgênico	Via intravenosa não é prática; 2 empresas consideram a via inalatória
Inibidores da elastase sintéticos	Inibidores orais foram desenvolvidos por pelo menos 6 empresas; pelo menos 4 foram testados em humanos; nenhum foi ainda testado na deficiência de AAT
Chaperonas e Inibidores da polimerização	4-PBA atualmente em estudo; outras chaperonas estão em desenvolvimento; Inibidores da polimerização ainda não testados em humanos
Antioxidantes	Uso empírico de vitaminas com potencial antioxidante; antioxidantes próximos de serem testados em humanos
Tratamentos genéticos	Estudos de segurança destes fármacos em desenvolvimento

Vários fármacos criados com o intuito de inibir ou prevenir fibrose no pulmão estão em vários estádios de desenvolvimento (5). Muitos destes componentes têm sido criados para bloquear os efeitos das citocinas nos fibroblastos pelo que a produção de fibroblastos e o excesso de produção da matriz podem ser inibidos (5). No entanto, até ao presente, a farmacoterapia para reverter a fibrose em qualquer doença pulmonar permanece ilusória (5).

Capítulo 3: Descrição de casos clínicos

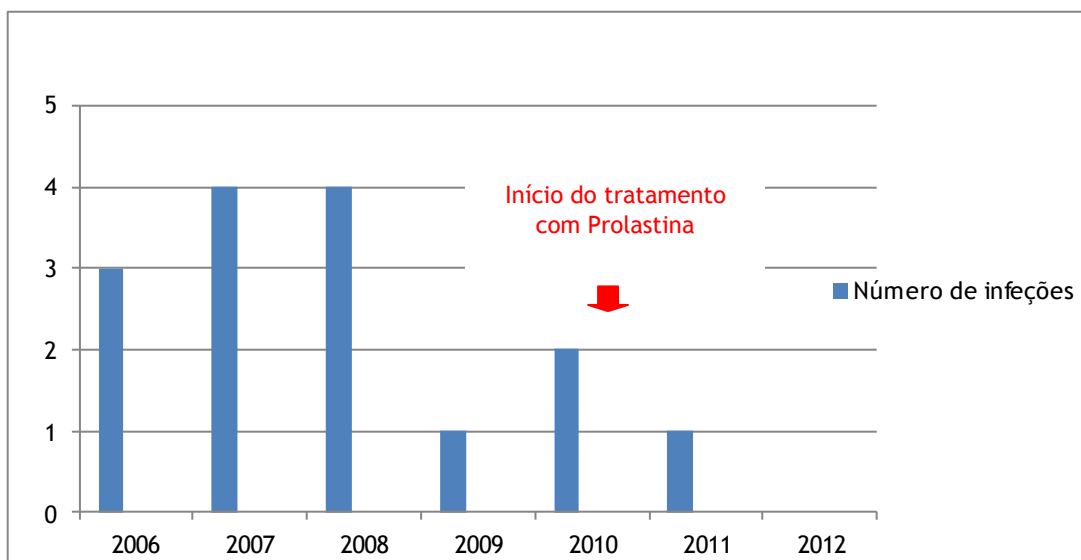
3.1 - Caso 1

1- Apresentação do doente

E.M.G.C.B. é um doente do sexo feminino nascido a 17/11/1947 presentemente com 65 anos. Pesa 66 Kg e mede 148cm com um IMC de 30,13Kg/m². É uma ex fumadora há aproximadamente 24 anos com uma carga tabágica total de 15UMA. É reformada tendo trabalhado em confeção e armazém de têxteis. É adotada, não sendo portanto permitido conhecer a existência de história familiar das patologias em questão.

2- Histórico de infeções pulmonares: Esta doente apresenta um vasto histórico de infeções traqueobrônquicas e pneumonias de repetição, daí o seu acompanhamento precoce nas consultas de Pneumologia.

- De 8 de agosto de 2002 a março de 2013



- Após início do tratamento

A partir do início do tratamento com a AAT exógena e até à data não desenvolveu qualquer infeção respiratória. Na consulta de seguimento de março de 2012 apresentava tosse esporádica com expetoração mucosa escassa, astenia para médios esforços e melhoria das queixas nasais. Saturação de O₂ de 94%.

3- Diagnóstico de enfisema e deficiência de AAT

Nas consultas de acompanhamento da doente, dadas as várias idas ao hospital por pneumonias de repetição, a 24/05/2010 são realizadas provas de função pulmonar e a 15/10/2010 um TC do tórax, cujos resultados são descritos em seguida. Dado os resultados destes exames é também pedido o doseamento de alfa-1-antitripsina a 29/10/2010 que revelou um valor de 23mg/dL (valor normal entre 90 e 200mg/dL) e por genotipagem/biologia molecular detetou-se que a doente era portadora em homozigotia de deficiência de AAT PiZZ. Foram também realizados exames ao seu filho, TAC e provas de função pulmonar, os quais se encontravam dentro dos parâmetros normais. O genótipo do mesmo é PiMZ.

- Ecocardiograma de 2007: normal, sem alterações relevantes
- Provas de função pulmonar de 24/05/2010:

Alteração funcional ventilatória do tipo obstrutiva das vias aéreas periféricas com hiperinsuflação, sem resposta ao broncodilatador inalado.

FEV₁=1,73L (101,7%); FVC=2,55L (124%); IT=67,8%; MEF 50%=1,24L/seg (38,2%); TLC=5,31L (133,4%); RV=2,65L (158,6%).

- TC do tórax de 15/10/2010

Áreas de enfisema maioritariamente do tipo centrilobular. Observa-se também algum enfisema paraseptal. Traços de fibrose em ambos os campos pulmonares, mais exuberante no lobo médio, língula e lobos inferiores. Nos segmentos basais dos lobos inferiores admitimos a existência de bronquiectasias de tração. É normal a espessura parietal e o calibre da traqueia e da árvore brônquica principal. No mediastino e nos hilos não observamos adenopatias. Ausência de derrame pleural.

4 - Tratamento e Seguimento

A doente inicia o tratamento com 4 gramas semanais de prolastina a 10/11/2010 segundo o protocolo de 60mg/Kg de peso (60x66=3950mg).

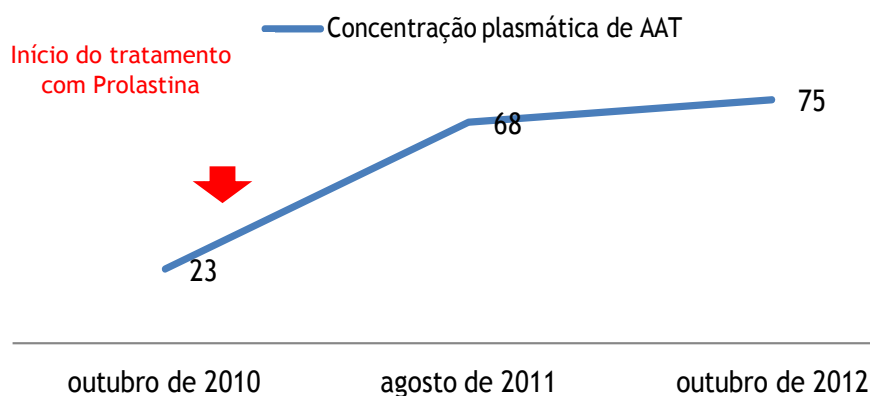
Medicação habitual: salmeterol/propionato de fluticasona, furoato de mometasona, trimetazidina, ropinirol, ácido acetilsalicílico, cloridrato de trazodone, valsartan/hidroclorotiazida, amlodipina, rosuvastatina, vacina antipneumocócica polisacarídica polivalente (pneumo23), lisado polibacteriano oral (paspat), vacina anti-influenza.

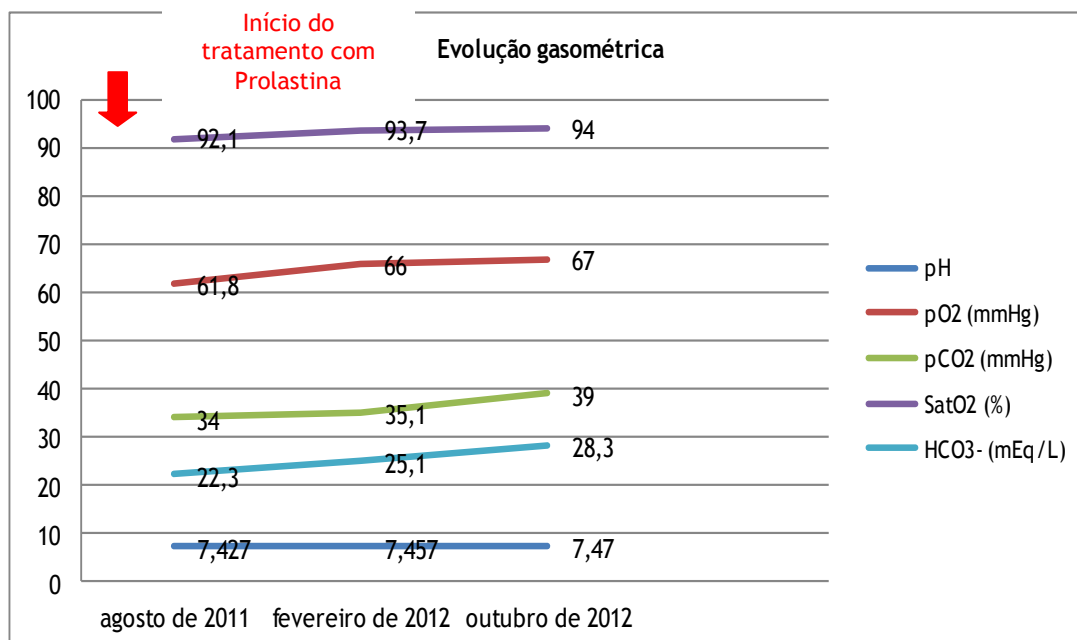
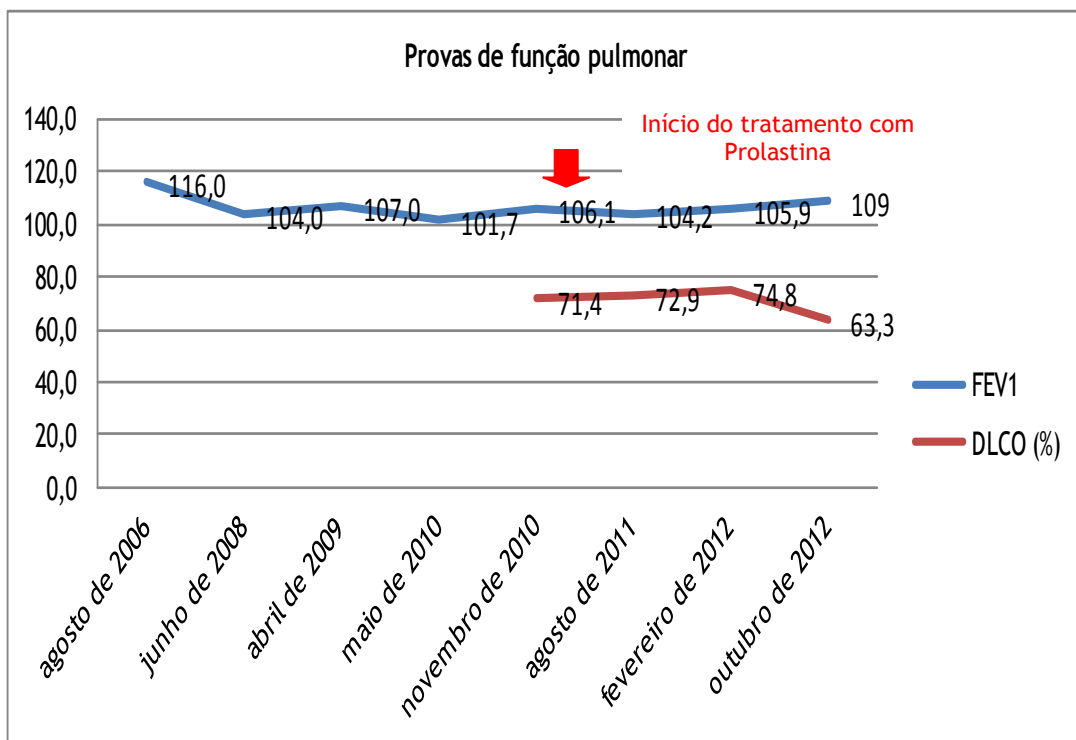
A doente apresenta outras comorbilidades associadas: hipertensão arterial e um quisto renal à esquerda. Não apresenta patologia hepática como hepatite ou cirrose.

É seguida presentemente na consulta externa de pneumologia. Atualmente a sua principal sintomatologia consiste em tosse esporádica com expectoração mucosa escassa, cansaço para médios esforços e queixas nasais leves e esporádicas como rinorreia aquosa e obstrução nasal.

Pelo preenchimento do inquérito a doente considera que o tratamento com prolastina lhe melhorou a qualidade de vida, já que atualmente não tem necessidade de recorrer à urgência hospitalar por infeções respiratórias. Segundo a doente antes do tratamento recorria à urgência até 4 vezes por ano e necessitou de 2-3 internamentos anuais. Refere ainda que adere sempre ao tratamento e que os únicos efeitos adversos que notou foram náuseas, ainda que leves e transitórios.

De seguida são apresentados alguns gráficos ilustrativos da evolução da doente.





3.2 - Caso 2

1- Apresentação do doente

M.D.C. é um doente do sexo masculino nascido a 30/11/1954 presentemente com 58 anos. Pesa 55 Kg e mede 158cm com um IMC de 22.03Kg/m². É um ex fumador há aproximadamente 3 anos com uma carga tabágica total superior a 60UMA. É trabalhador rural e sulfatador sem uso habitual de dispositivo de proteção inalatória.

2- Diagnóstico de enfisema e deficiência de AAT

O doente recorreu ao SU do Hospital do Fundão no dia 02 de abril de 2010 por dispneia de agravamento progressivo com uma semana de evolução associada a tosse com expectoração purulenta de agravamento noturno, febre até 38.5°C e arrepios de frio. Referiu emagrecimento de 5Kg no espaço de um mês e falta de apetite. Mencionou ainda tosse matinal com expectoração desde há dois anos. Não fazia qualquer tipo de medicação. Ao exame objetivo apresentava-se vigil, orientado e colaborante, com mucosas coradas e hidratadas e à inspeção um tórax em tonel. No lábio inferior existiam duas lesões herpéticas. Encontrava-se eupneico com oxigénio nasal a 2L/minuto com SatO₂ de 91%. A auscultação cardíaca não mostrou alterações e na auscultação pulmonar o murmúrio vesicular estava globalmente diminuído. Sem edemas periféricos. Foram realizados alguns exames complementares de diagnóstico descritos adiante e é assim internado no serviço de Pneumologia do CHCB com os diagnósticos de infeção respiratória, DPOC agudizada e insuficiência respiratória global. Antecedentes pessoais de etilismo crónico.

- Gasometria arterial sem oxigénio suplementar

pH = 7,42; pCO₂=50mmHg; pO₂=51mmHg; HCO₃⁻=32,4mEq/L; SatO₂=86% - indicativa de insuficiência respiratória global

- Análises laboratoriais

Leucocitose sem neutrofilia, linfopenia (0,6), PCR aumentada (14,65), hiperglicemia (239), Gama GT aumentada (131).

- Radiografia do tórax

Sinais de hiperinsuflação e reforço do retículo broncovascular bilateral.

- Provas de função pulmonar de 08/04/2010

Alteração funcional ventilatória do tipo obstrutiva em grau muito grave com hiperinsuflação. Diminuição da transferência alvéolo-capilar de monóxido de carbono.

FEV₁=0,77L (28,4%); FVC=2,80L (83,9%); IT=27,5%; MEF 50%=0,18L/seg (4,6%); TLC=8,68L (156,6%); RV=5,21L (254,1%).

- TC do tórax de abril de 2010

Marcada diminuição da densidade do parênquima pulmonar em especial nos lobos superiores e segmentos apicais dos lobos inferiores e em relação com enfisema centrilobular. Formação nodular densa no segmento basal posterior do lobo inferior direito com 38mm.

- Biópsia transtorácica do nódulo de abril de 2010

Foi inconclusiva e provocou um pneumotórax iatrogénico à direita.

Em 24/04/2010 foi submetido a ressecção cirúrgica do nódulo - segmentectomia do lobo inferior direito por VATS (cirurgia torácica vídeo-assistida), cujo estudo anatomopatológico revelou BOOP- bronquiolite obliterante com pneumonia em organização.

- Provas de função pulmonar de 27/10/2010

Alteração funcional ventilatória do tipo obstrutiva, grau muito grave com presença de hiperinsuflação, sem resposta ao broncodilatador inalado. Diminuição grave da transferência alvéolo-capilar de monóxido de carbono. Insuficiência respiratória parcial.

FEV₁=0,72L (26,5%); FVC=3,20L (96%); IT=22,5%; MEF 50%=0,24L/seg (6,1%); TLC=8,04L (145%); RV=4,79L (233,6%). DLCO=35.7%.

pH = 7,364; pCO₂=40mmHg; pO₂=57,7mmHg; HCO₃⁻=23mEq/L; SatO₂=88,1% - indicativa de insuficiência respiratória parcial

- TC do tórax de 16/11/2010

Extensas áreas de enfisema do tipo centrilobular, mas também algum enfisema paraseptal. Traços e áreas de fibrose dispersos por ambos os campos pulmonares. É normal a espessura parietal e o calibre da traqueia e da árvore brônquica principal. Não se observaram adenopatias mediastínicas ou hilares. Não se observou derrame pleural.

Na primeira consulta realizada em 24/11/2010 o doente apresentava-se sem expetoração, com tussícula matinal, diminuição geral do cansaço e, à auscultação pulmonar, diminuição do murmúrio vesicular sem ruídos hidroaéreos. A concentração sanguínea de AAT é determinada com um valor de 58mg/dL. Concluiu-se assim que o doente sofre de enfisema pulmonar bilateral difuso de etiologia mista (alfa 1-antitripsina deficitário e tabágico), encontra-se no estadio IV de DPOC e é portador de deficiência de AAT. Posteriormente, por genotipagem/biologia molecular detetou-se que o doente é portador de heterozigotia PiSZ. Sem história familiar de enfisema ou deficiência de AAT.

- Ecocardiograma de maio de 2011

Raiz da aorta ligeiramente dilatada. Regurgitação tricúspide muito ligeira. Sem derrame pericárdico e sem outras alterações.

- Cintigrafia Ventilação/perfusão de 31/08/2011

Estudo da Ventilação: pulmão direito apresenta globalmente diminuição da ventilação, mais acentuada nos segmentos da base. Pulmão esquerdo apresenta baixa ventilação com extensas áreas de praticamente ausência da mesma nos segmentos da base.

Estudo da Perfusão: no pulmão direito há a registar diminuição significativa de perfusão nos segmentos do lobo inferior. No pulmão esquerdo há diminuição significativa de perfusão nos segmentos da base, também no segmento superior do lobo inferior e no segmento posterior do lobo superior.

Índice ventilação/perfusão (V/Q) = 0,35 - valor indicativo de baixa ventilação.

3 - Tratamento e Seguimento

O doente inicia o tratamento com 3 gramas semanais de prolastina a 25/01/2011 segundo o protocolo de 60mg/Kg de peso (60x55=3300mg).

Atualmente a sua principal sintomatologia consiste em dispneia a esforços mínimos e perda da força muscular generalizada, o que condiciona as suas atividades diárias. Apresenta tosse produtiva com expetoração matinal diária e nega pieira. Faz fisioterapia respiratória e motora com condicionamento ao esforço.

Medicação habitual: brometo de tiotrópio Handihaler e salmeterol/fluticasona), aminofilina oral e OLD 1.5L/minuto 18h/dia, com boa tolerância. Faz também lisado polibacteriano oral (provax). Está em programa de reabilitação respiratória desde janeiro de 2011.

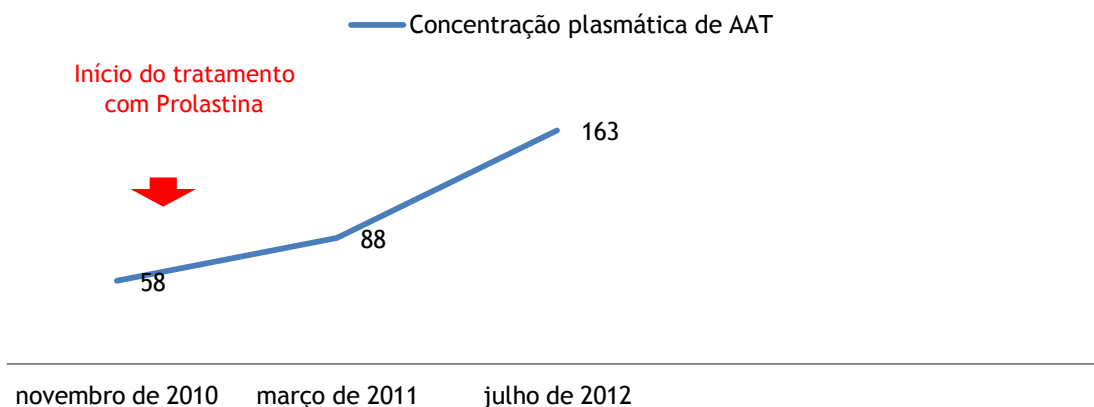
Encontra-se em seguimento na consulta de pré-transplantação pulmonar no Hospital de Santa Marta desde setembro de 2011, mantendo atualmente vigilância clínica (ainda sem critérios para transplante - índice BODE 5).

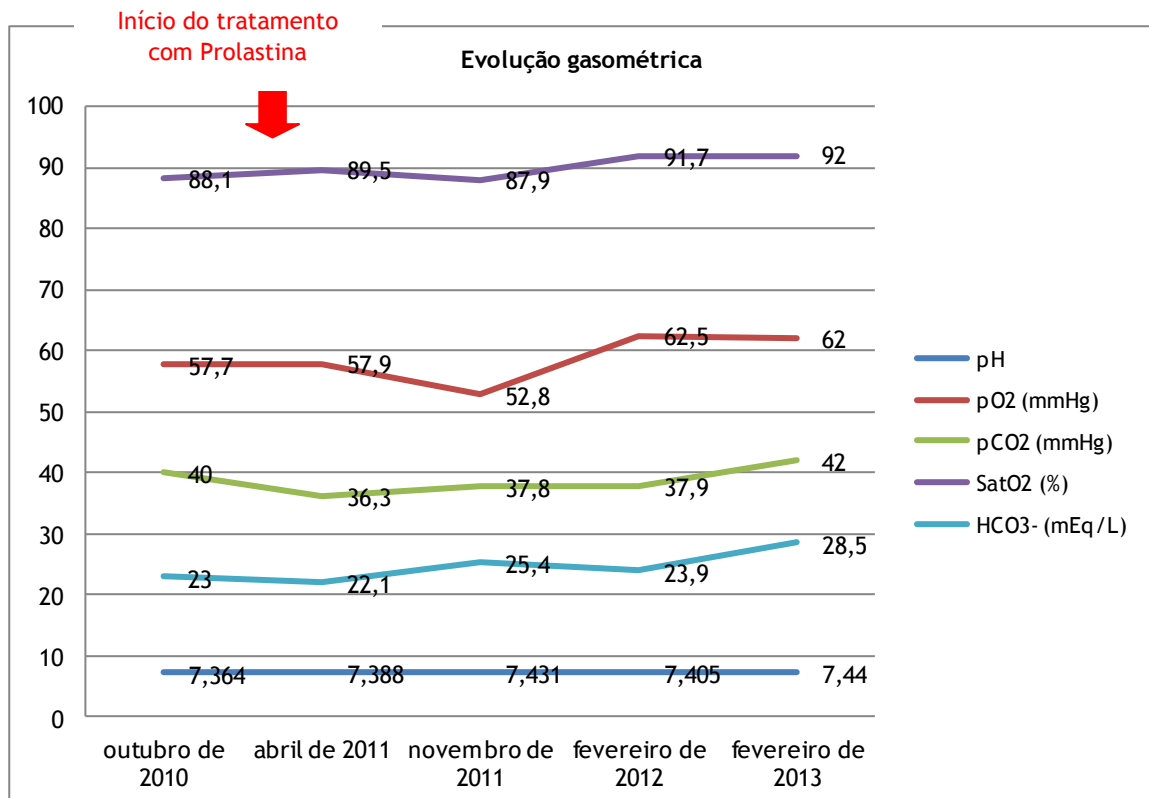
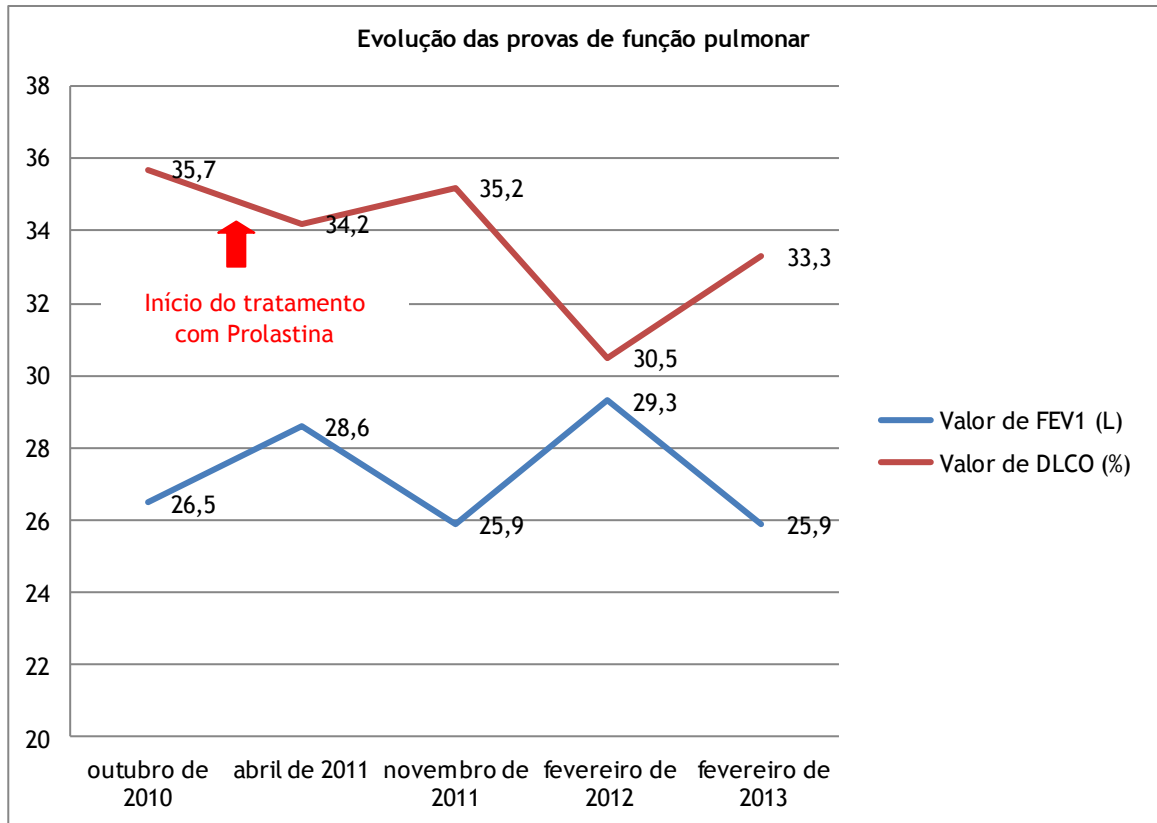
O doente apresenta outras comorbilidades associadas. Em 01/09/2011 realizou uma densitometria óssea que revelou osteopenia ao nível da coluna lombar e osteoporose ao nível do colo do fémur com grande risco de fratura. Faz medicação com ácido alendrónico+colecalfiferol.

É seguido presentemente na consulta externa de Pneumologia.

Pelo preenchimento do inquérito o doente nega histórico de infeções respiratórias, sem idas à urgência hospitalar ou internamentos por esse motivo. Refere ainda que adere sempre ao tratamento com prolastina e que ocorreram zumbidos, calafrios e rinorreia após início do tratamento em questão. No global, considera assim que esta terapêutica lhe melhorou a qualidade de vida e é benéfica.

De seguida são apresentados alguns gráficos ilustrativos da evolução do doente.





3.3 - Caso 3

1- Apresentação do doente

L.M.P.R. é um doente do sexo masculino nascido a 04/12/1964 presentemente com 48 anos. Pesa 76 Kg e mede 173cm com um IMC de 25,39Kg/m². É um ex fumador com uma carga tabágica total de 24UMA e é empregado de bar. Não tem história familiar de enfisema pulmonar.

2- Diagnóstico de enfisema e deficiência de AAT

Em 19 de maio de 2000 o doente recorre ao SU do CHCB por edemas marcados dos membros inferiores e periorbitais, febre e tosse produtiva. Durante a entrevista clínica refere história de tuberculose pulmonar em 1999, tratada e um diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina efetuado nos Hospitais da Universidade de Coimbra em 1990, encontrando-se em acompanhamento nas consultas de Pneumologia do referido hospital. Menciona também um tratamento semanal com prolastina nessa instituição de saúde desde 1998. Foram realizados alguns exames complementares de diagnóstico a seguir descritos e é iniciado acompanhamento nas consultas externas de Pneumologia do CHCB.

Durante a realização do inquérito que se encontra em anexo, o doente referiu um histórico de idas frequentes ao hospital por febre, dispneia, tosse com expetoração e dor torácica, predominantemente à esquerda. Desde criança apresentava frequentemente sintomas gripais e infeções respiratórias.

- Análises laboratoriais de 19/05/2000

Aumento nos valores de GOT (43U/L; normal entre 0 e 36), de TGP (42U/L; normal entre 0 e 41), de gama GT (177U/L; normal entre 7 e 64) e LDH (625U/L; normal entre 266 e 500). Sem outras alterações relevantes.

- Ecografia abdominal superior e ecografia renal bilateral de 23/05/2000

Hepatomegalia de textura difusamente heterogénea mas sem se identificarem propriamente lesões focais. O fígado apresenta também contornos lobulados e estes aspetos favorecem a presença de hepatopatia crónica. Vesícula sem alterações. Vias biliares e veia porta não ectasiadas. Esplenomegalia de textura homogénea medindo o baço aproximadamente 16 cm de comprimento. Sem derrame peritoneal.

- TC do tórax de 31/05/2000

Não se observam áreas de diminuição da densidade parenquimatosa pulmonar que pareçam consistentes com a hipótese de enfisema pulmonar. Em ambos os vértices pulmonares observa-se espessamento da pleura posterior associado a espessamento de septos interlobulares, sub-pleurais, compatíveis com fenómenos incipientes de fibrose. Observam-se alterações similares no lobo inferior esquerdo associado a discretas bronquiectasias cilíndricas. Sem derrame pleural. Sem adenopatias mediastino-hilares.

- Ecocardiograma de 01/06/2000: sem alterações.

Em março de 2001, nas consultas de acompanhamento no CHCB, foi pedida a concentração de AAT no sangue cujo resultado foi de 0,34g/L (normal entre 0,88 e 1,74) e foi repetido o TC em abril do mesmo ano. Por genotipagem/biologia molecular detetou-se que o doente era portador em homozigotia de deficiência de AAT PiZZ. Foram também determinadas as concentrações de AAT no sangue dos seus progenitores, sendo ambos os resultados inferiores ao valor de referência, 80mg/dL no pai e 100mg/dL na mãe (normal entre 120 e 230). Por genotipagem constatou-se que tanto o pai como a mãe (primos) são PiMZ. O doente não tem irmãos nem filhos.

- TC do tórax de 10/04/2001

Espessamento pleural visível sobretudo em ambos os segmentos apicais. Traços de fibrose na base do hemitórax esquerdo e espessamento pleural a este nível. Espessamento dos septos interlobulares em ambos os campos pulmonares. Pequenas bronquiectasias nos segmentos apicais de ambos os lobos inferiores. É normal o calibre da traqueia e árvore brônquica principal. Não se identificam adenopatias mediastínicas e/ou hilares. Ausência de derrame pleural.

- Provas de função pulmonar de agosto de 2005

Alteração ventilatória restritiva moderada.

FEV₁=3,15L (82%); FVC=3,21L (69%); IT=98%; MEF 50%=4,99L/seg (100%); TLC=5,71L (84%); RV=2,50L (129%).

3 - Tratamento e Seguimento

Como foi referido pelo doente em 1998 iniciou nos HUC o tratamento com prolastina passando a realizá-lo no CHCB em 08/03/2002. De início a dose era de 3g por semana, atualmente é de 4g/semana (60mg/Kgx76Kg=4560mg).

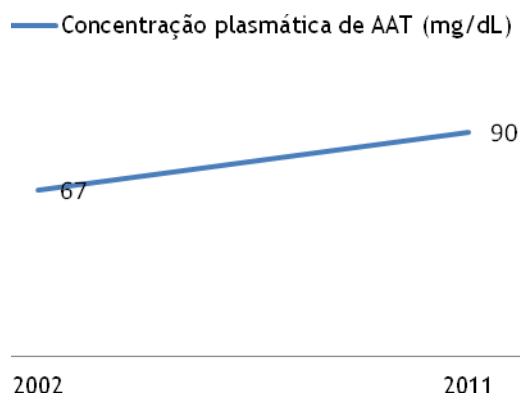
Medicação habitual: embonato de metformina, bromazepam, hidrato de calcipotriol/dipropionato de betametasona, hidroxizina, valerato de difluocortolona+nitrato de isoconazol.

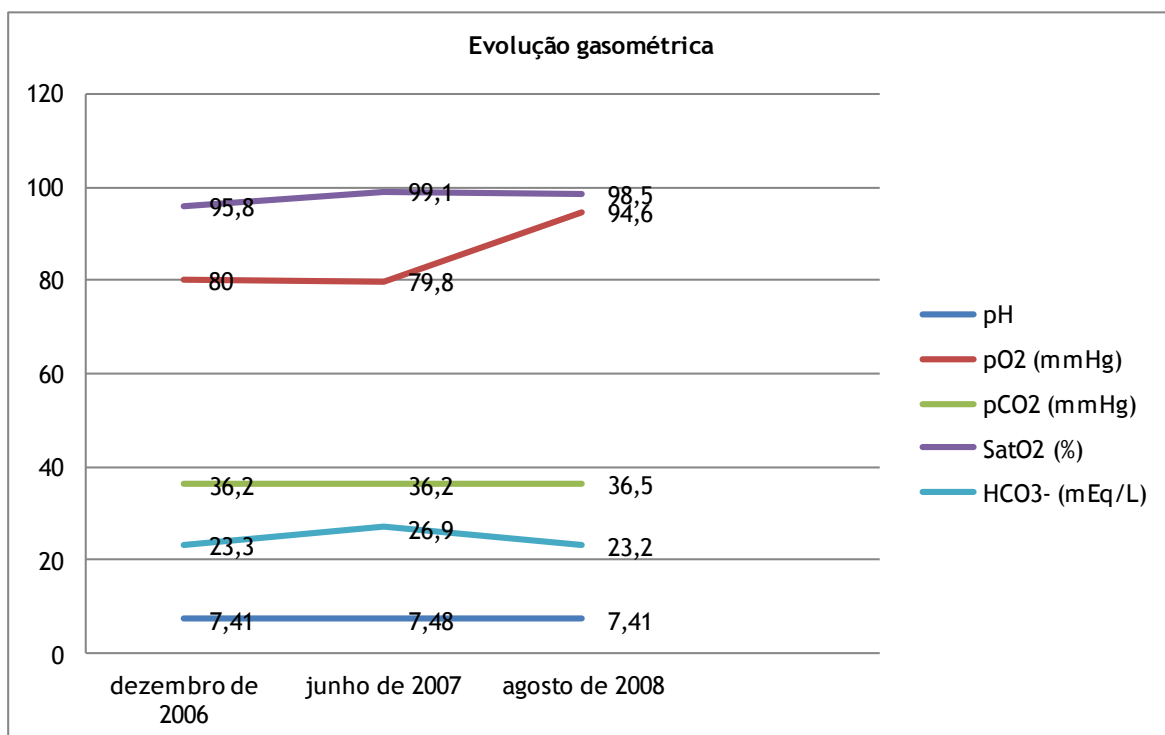
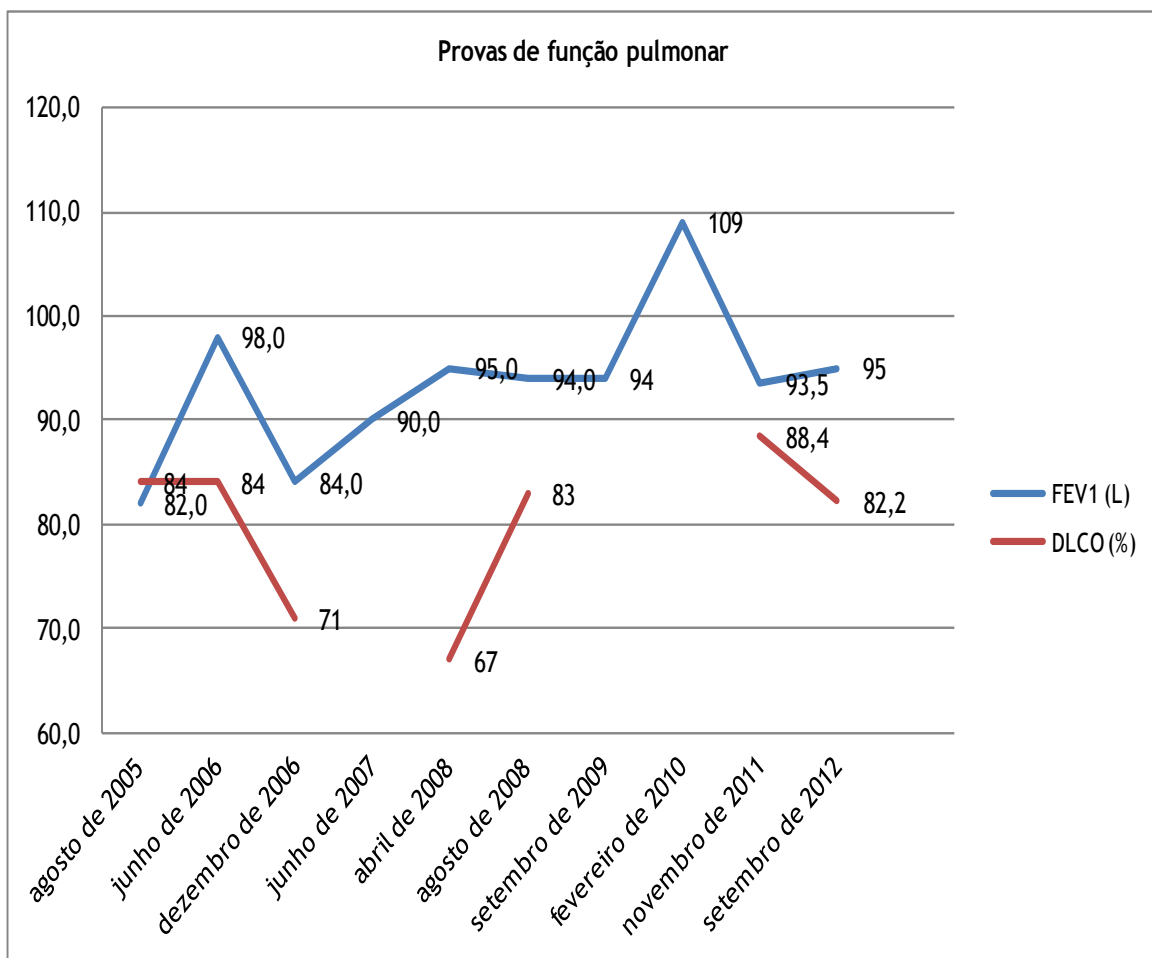
O doente apresenta outras comorbilidades associadas com necessidade de acompanhamento em consultas de especialidade. Foi-lhe diagnosticado hérnia do hiato e gastrite crónica. Às consultas de dermatologia recorre com frequência: em dezembro de 2002 por vitiligo nas mãos e abdómen; em setembro de 2008 por lesões papulosas na região occipital no couro cabeludo e antebraço direito; em agosto de 2011 por lesões eritematosas nos pés acompanhadas por prurido e em julho de 2012 por lesões de eczema generalizado nas palmas das mãos, sendo estas últimas frequentemente recorrentes. Atualmente encontra-se a ser acompanhado por suspeita de paniculite necrotizante. Como já referido acima, apresenta também hepatopatia crónica. É um doente com etilismo crónico e dependência grave, tratado e em seguimento no Centro Regional de Alcoologia desde maio de 2000.

É seguido presentemente na consulta externa de Pneumologia. Atualmente a sua principal sintomatologia consiste rinorreia quando ocorrem variações de temperatura, encontrando-se assintomático nos restantes períodos. Durante o seu acompanhamento no CHCB apresentou apenas uma exacerbação da sua patologia, em outubro de 2010.

Pelo preenchimento do inquérito o doente considera que o tratamento com prolastina lhe melhorou a qualidade de vida e é benéfico, já que atualmente não tem necessidade de recorrer à urgência hospitalar por infeções respiratórias. De forma contrária, antes do tratamento, o doente recorreu à urgência várias vezes por ano (não sabendo precisar o seu número) por pneumonias e outras infeções respiratórias com necessidade de internamento. Refere ainda que adere sempre ao tratamento e nega efeitos adversos com a medicação.

De seguida são apresentados alguns gráficos ilustrativos da evolução do doente.





3.4 - Caso 4

1- Apresentação do doente

J.M.V.L. é um doente do sexo masculino nascido a 14/10/1960 presentemente com 52 anos. Pesa 74 Kg e mede 167cm com um IMC de 26,53Kg/m². É um ex. fumador há 8 anos com uma carga tabágica total de 80UMA. É agricultor e sulfatador com o uso de dispositivo de proteção inalatória.

2- Diagnóstico de enfisema e deficiência de AAT

O doente é internado em 2006 no hospital do Fundão por provável agudização de DPOC. Iniciou o seguimento na consulta de pneumologia do CHCB a 06/11/2007. Nesta primeira consulta a sua principal sintomatologia era dispneia para médios esforços, tendo sido requisitados o TC do tórax e provas de função pulmonar.

- TC do tórax de 28/02/2008

Áreas com diminuição da densidade do parênquima relacionado a enfisema pouco exuberante em especial nos segmentos apicais dos lobos superiores. Traços de fibrose dispersos em especial no lobo médio, língua e nos segmentos basais dos lobos inferiores. Admite-se a existência de pequenas bronquiectasias em especial nos segmentos basais do lobo inferior esquerdo. Sem outras alterações.

- Provas de função pulmonar de 2008

Alteração ventilatória obstrutiva muito grave das vias aéreas com hiperinsuflação com resposta parcialmente positiva ao broncodilatador inalado.

FEV₁=0,96L (29%); FVC=2,40L (59%); IT=40%; MEF 50%=0,49L/seg (11%); TLC=8,23L (131%); RV=5,63L (283%).

Dado o resultado destes exames, é também pedido em 21/08/2009 o doseamento de alfa-1-antitripsina que revelou um valor de 30mg/dL (valor normal entre 90 e 200mg/dL) e por genotipagem/biologia molecular detetou-se que o doente era portador em homozigotia de deficiência de AAT PiZZ. Conclui-se assim que é um doente com DPOC estadio IV com insuficiência respiratória parcial. É desconhecido se o doente apresenta história familiar de deficiência de AAT já que os pais faleceram, tem apenas uma irmã que nunca se conseguiu contactar e não tem filhos.

3 - Tratamento e Seguimento

O doente inicia o tratamento com 4 gramas semanais de prolastina a 13/11/2009 segundo o protocolo de 60mg/Kg de peso (60x74=4440mg). Em janeiro de 2010 inicia oxigenoterapia de longa duração. Durante o seu acompanhamento nas consultas externas mantém dispneia que alterna para médios e pequenos esforços.

Dada a sua evolução, as frequentes exacerbações da doença e os resultados dos exames auxiliares de diagnóstico, o doente suspendeu a prolastina em 24 de fevereiro de 2012 uma vez que já apresentava um valor de FEV₁ muito reduzido (inferior a 30%) e não houve resposta à terapêutica em questão. Mantém OLD. Os resultados dos EAD são apresentados de seguida.

- Provas de função pulmonar de 24/02/2012

Alteração funcional ventilatória do tipo obstrutiva, grau muito grave, com presença de insuflação. Diminuição moderada da transferência alveolo-capilar de CO.

FEV₁=0,71L (22,2%); FVC=2,36L (59,8%); IT=30,12%; MEF 50%=0,28L/seg (6,3%); TLC=9,03L (144,2%); RV=6,38L (306,5%); DLCO=81,8%.

- Gasometria de 24/02/2012

PH=7,406; paCO₂=40,2mmHg; PaO₂=58,7mmHg; SatO₂=90%; HCO₃⁻=25,4mEq/L - Insuficiência respiratória parcial.

- Radiografia do tórax de fevereiro de 2012

Hiperinsuflação marcada, pequena área densa irregular no lobo superior direito que não existia anteriormente.

- TC do tórax de abril de 2012

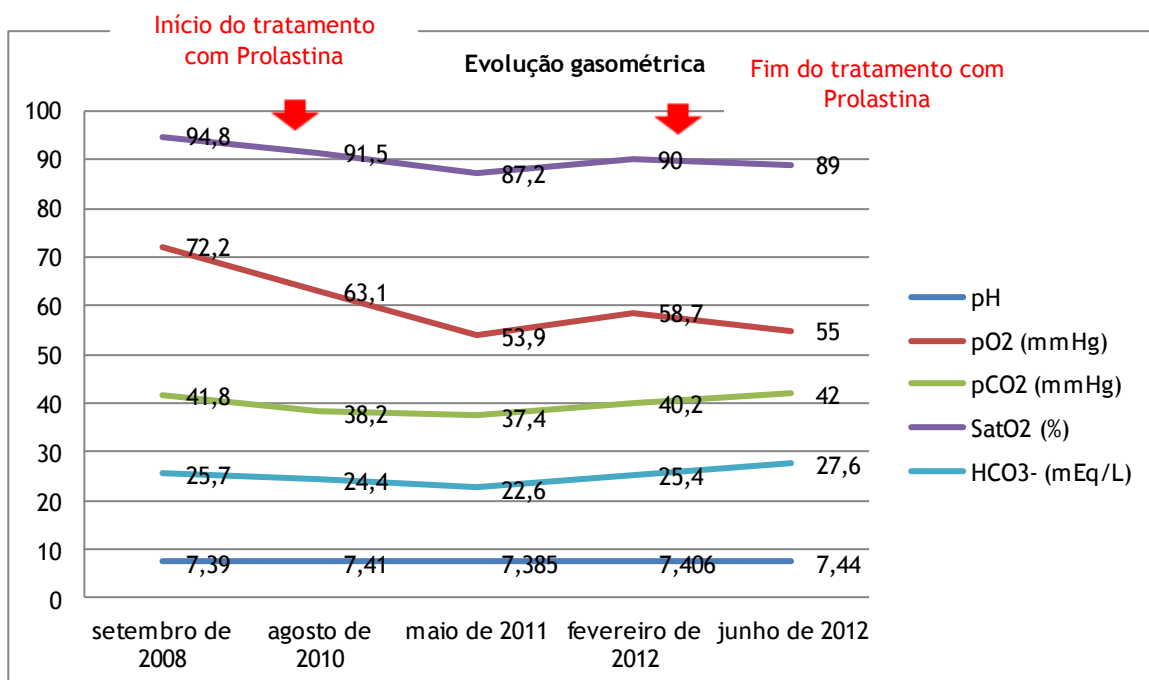
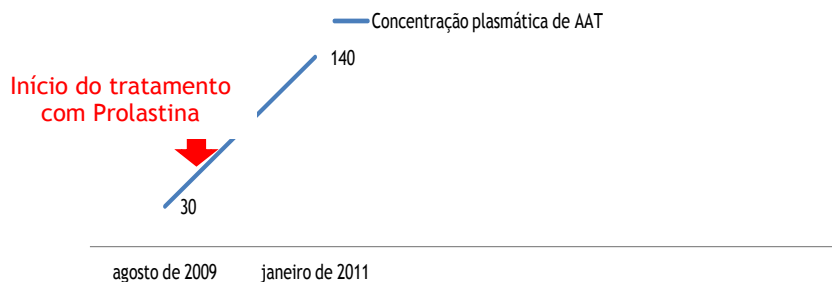
Enfisema centrilobular mais exuberante nos lobos inferiores. Algumas áreas e traços de fibrose dispersos. Bronquiectasias nomeadamente no segmento anterior do lobo superior esquerdo e lóbula, bem como no lobo inferior esquerdo.

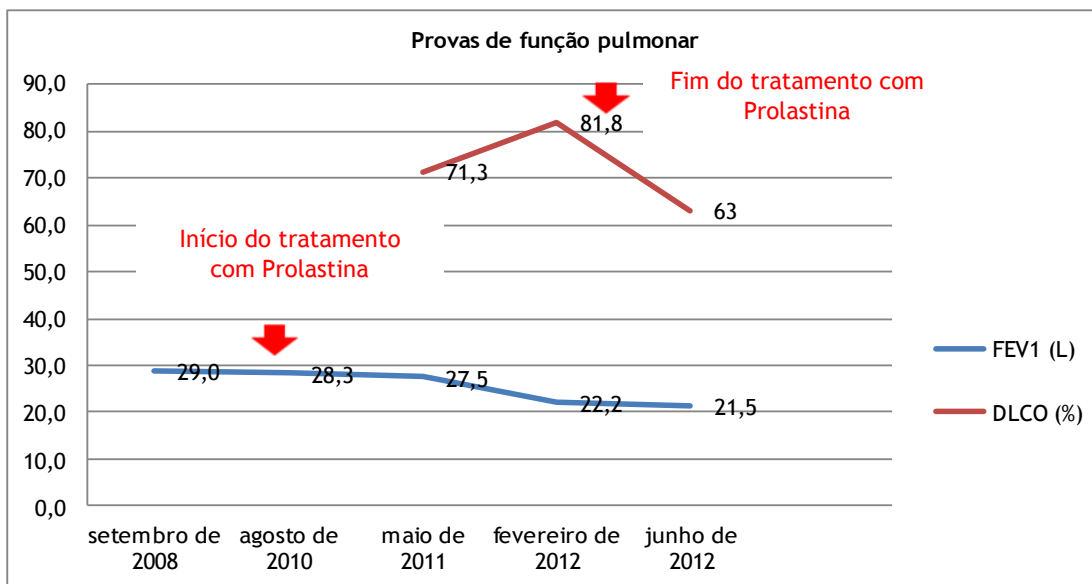
Medicação habitual: salmeterol/propionato de fluticasona, aminofilina, brometo de tiotrópio, salbutamol em SOS

O doente não apresenta outras comorbilidades. Contudo, mantém hábitos alcoólicos marcados.

É seguido presentemente na consulta externa de pneumologia. Atualmente a sua principal sintomatologia consiste em dispneia para pequenos esforços. Não lhe foi realizado o inquérito dado que já não se encontrava em tratamento quando o mesmo foi aplicado.

De seguida são apresentados alguns gráficos ilustrativos da evolução do doente.





Capítulo 4: Conclusão/Discussão

A deficiência de AAT com as suas distintas e variáveis apresentações é raramente observada na prática clínica e é frequentemente subdiagnosticada. O tempo que decorre desde os primeiros sinais/sintomas da doença até ao diagnóstico definitivo compreende vários anos pelo que o diagnóstico ocorre frequentemente em fases tardias com deterioração acentuada da função pulmonar. Uma vez diagnosticada, o prognóstico da doença pulmonar e hepática é variável e depende de um vasto conjunto de fatores como a idade do doente no momento do diagnóstico, o seu estado tabagista, as comorbilidades associadas, a evolução das provas de função pulmonar, a progressão do enfisema na TC, entre outros.

Um dos avanços mais significativos na área da Pneumologia foi efetivamente a descoberta da deficiência de AAT e o início posterior da administração de AAT exógena nos doentes em questão, o que permitiu o alcance dos valores desta proteína acima do limiar de proteção e os benefícios para os doentes já descritos na literatura.

O tratamento de reposição da AAT é cada vez mais aceite pelos profissionais de saúde e doentes como um tratamento seguro, efetivo e bem-tolerado e são vários os estudos que demonstram a sua eficácia no enfisema pulmonar relacionado com esta deficiência genética. Dados de vários estudos mostram que o tratamento de reposição retarda o declínio da função pulmonar tendo sido verificada uma redução na taxa de declínio do FEV₁ de 21mL/ano no Registo Alemão e de 26,8mL/ano no registo NHLBI assim como uma melhoria na qualidade de vida destes doentes e um aumento na sua sobrevivência. Também a segurança e tolerância da prolastina foi já demonstrada e após mais de 20 anos de experiência clínica este fármaco tem mostrado ser uma terapêutica importante nos doentes com enfisema pulmonar associado à deficiência genética em questão pelo que é atualmente um tratamento aceite e globalmente recomendado.

Assim sendo, o tratamento de reposição de AAT intravenoso exerce um impacto positivo na atenuação do declínio da função pulmonar e pode diminuir a mortalidade nos doentes com a patologia e obstrução moderada do fluxo aéreo (com valores de FEV₁ entre 35 e 65%). Novos estudos randomizados sugerem que o tratamento em questão retarda a progressão da doença e melhora a gravidade das exacerbações de doença aguda. Estes efeitos são suportados por evidência bioquímica de que a administração de AAT exógena alcança o fluido epitelial pulmonar e diminui o processo inflamatório. Este tratamento mostrou também ser seguro, com poucos efeitos adversos os quais são geralmente bem tolerados. Por conseguinte a decisão de se iniciar a terapêutica em estudo deve basear-se nos resultados atualmente disponíveis, segurança do fármaco e presentemente a falta de intervenções alternativas.

Estudos randomizados adequados são necessários para determinar o regime de reposição mais efetivo e para especificar quais os subgrupos de doentes que beneficiarão com o mesmo. Outras questões importantes prendem-se com a implementação de vias de administração alternativas e a realização de estudos que avaliem o papel deste tratamento após transplantação pulmonar.

O tratamento de substituição intravenosa tem como alvo a prevenção da progressão da doença pulmonar, sem efeito na doença hepática ou no reparo do dano pulmonar já estabelecido. Apesar de já existirem alguns resultados favoráveis, a sua eficácia deve ainda ser rigorosamente comprovada. No entanto, como já afirmado a maioria dos estudos observacionais e randomizados realizados sugere que o tratamento de reposição da AAT retarda o declínio da função pulmonar nos doentes com deficiência de AAT e doença pulmonar, particularmente naqueles com obstrução ao fluxo de ar moderada. Dado que muitos indivíduos com deficiência de AAT nunca irão desenvolver doença pulmonar, a evicção de fatores de risco conhecidos como a exposição ao fumo do tabaco e outros poluentes assim como as infeções pulmonares frequentes poderão ser o melhor tratamento custo efetivo já avaliado.

Apesar de todas os benefícios já demonstrados e das recomendações para o tratamento de reposição, nem todos os doentes são candidatos ao mesmo. Assim sendo, atualmente recomenda-se tratar os doentes com as seguintes características:

- Idade superior a 18 anos
- Concentração de AAT inferior a 35% do valor normal
- Genótipo PiZZ ou variantes deficitárias raras como a variante “null”
- Não fumadores ou ex-fumadores há pelo menos 6 meses
- Enfisema pulmonar demonstrado por sintomatologia ou $FEV_1/VFC < 70\%$ e $FEV_1 < 80\%$
- Em casos não índice, demonstração de declínio acelerada da função pulmonar durante pelo menos um ano em doentes com FEV_1 entre 70 e 80%
- Ausência de deficiência de IgA
- Motivação para a realização do tratamento

A clínica apresentada pelos casos descritos nesta monografia era muito semelhante à descrita na literatura consistindo basicamente em dispneia e outras alterações respiratórias assim como infeções traqueobrônquicas frequentes. Três dos quatro doentes estudados mostraram ter beneficiado com o tratamento de reposição de AAT como foi observado pelos valores das provas de função pulmonar e pelo inquérito realizado, sendo que todos os doentes que se encontravam em tratamento referiram que a prolastina lhes melhorou a qualidade de vida através do alívio da sintomatologia e da redução do número e gravidade das exacerbações e hospitalizações. O doente J.M.V.L. é exceção já que, apesar do tratamento, as provas de função pulmonar continuaram a deteriorar. No entanto, este doente foi já diagnosticado

muito tardiamente, apresentando ao momento do diagnóstico um valor de FEV₁ de 29%, o que é compatível com o pouco benefício demonstrado na literatura para valores de FEV₁ ≤35%. Dentre os doentes que se mantinham em tratamento, poucos foram os efeitos adversos por eles referidos e, quando presentes, estes foram leves e transitórios.

Através da realização deste trabalho concluiu-se que o diagnóstico da deficiência de AAT deve sempre ser considerado nos doentes com enfisema pulmonar, principalmente se forem jovens e não existir uma causa explicável para a sua patologia. Assim devemos ter em atenção:

- Doentes com idade inferior a 45 anos e sem um fator de risco conhecido (como tabagismo ou exposição ocupacional) que desenvolvam enfisema pulmonar
- Casos de deficiência de AAT familiar
- Doentes aparentemente asmáticos cujos valores espirométricos não normalizam com o tratamento adequado
- Doença hepática inexplicada, Paniculite necrotizante, ou Vasculite C-ANCA
- Bronquiectasias sem etiologia evidente.

O diagnóstico desta deficiência deve envolver a quantificação dos níveis plasmáticos da AAT e a sua consequente genotipagem, sendo igualmente importante o estudo familiar para uma abordagem atempada e adequada dos familiares afetados assim como para o aconselhamento genético. A detecção precoce dos familiares afetados constitui uma excelente oportunidade para a atuação atempada sobre os determinantes ambientais da doença e o tratamento adequado e efetivo. Embora os vários tratamentos atualmente disponíveis aliviem a sintomatologia, o único tratamento aprovado para a patologia em questão é a reposição de AAT. Contudo, a abstenção tabágica é fundamental, sem a qual o tratamento não terá sucesso. Também a reabilitação pulmonar e o tratamento sintomatológico devem ser iniciados no início do desenvolvimento da doença.

Contudo, o tratamento em estudo nesta monografia é limitado em três pontos: a pouca disponibilidade da substância em si, a documentação controversa a comprovar o seu benefício e a via de administração extremamente incómoda. Assim sendo, urge a procura de novas vias de administração, estando a maioria dos estudos realizados focados na via inalatória. Apesar de inicialmente existir alguma relutância nesta via, tem sido demonstrado que as vias aéreas dos indivíduos com deficiência de AAT estão em constante atividade inflamatória e que a administração inalada de AAT exógena pode reconstituir a proteção antiproteínase do trato respiratório inferior e reduzir a inflamação. Várias empresas envolvidas na produção da AAT intravenosa têm estudado a via inalatória nos seres humanos e a maior comodidade desta via é óbvia. Dado que o fármaco é administrado diretamente nos pulmões são necessárias doses inferiores, permitindo que um maior número de doentes seja tratado. No entanto, mais estudos são necessários neste âmbito.

Atualmente existem vários países que possuem um registo dos doentes com deficiência de AAT, como é o caso de Portugal no qual esse registo encontra-se já em fase de criação. Realço através deste trabalho a importância desse registo de forma a contrariar a tendência para o subdiagnóstico da patologia em questão. Foi também já criado um registo internacional: o Alpha One international Registry.

Durante a realização desta monografia verifiquei que a maioria dos profissionais de saúde de outras áreas que não a pneumologia desconheciam a deficiência genética apresentada nesta monografia. Considero assim fulcral a divulgação de informação relacionada com este tema de forma a apostar fortemente na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Como foi já referido, um doente com 65kg em tratamento com 60mg/kg semanal de prolastina tem um custo anual de mais de 65 mil euros. Atualmente, dada a situação de recessão económica que o nosso país vivencia, considera-se este tratamento extremamente dispendioso. No entanto, dados os benefícios já demonstrados, considero que uma vez comprovada a deficiência de AAT e a obstrução moderada ao fluxo aéreo esta questão deverá ser ultrapassada e os doentes devem ser tratados com a AAT exógena. Este tratamento deverá ser continuado se mostrar benefício. Importante também é assegurar que o doente cumpra a terapêutica recomendada e não se exponha aos fatores de risco como o tabagismo.

Deste modo, considero que os objetivos a que me propus foram alcançados com sucesso.

Capítulo 5: Bibliografia

1. Bhattacharjee M UB, Das S, Baruah PK, Sharma P, Gogoi D, Deka M, Wann SB, Rao PG. Alpha 1 antitrypsin gene: A case-control study in chronic obstructive pulmonary disease. *African Journal of Biotechnology*. 2012;11:207-15.
2. Miravittles M. Alpha1-antitrypsin deficiency: epidemiology and prevalence. *Respir Med*. 2000 Aug; 94 Suppl C:S12-5.
3. Stolk J, Seersholm N, Kalsheker N. Alpha1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(2):151-60.
4. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*. 2001 Mar;119(3):737-44.
5. Dunsmore SE. Treatment of COPD: a matrix perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(1):113-22.
6. Denden S, Khelil AH, Knani J, Lakhdar R, Perrin P, Lefranc G, et al. Alpha-1 antitrypsin gene polymorphism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Genet Mol Biol*. Jan;33(1):23-6.
7. Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):904-9.
8. Costa C. Défice de alfa -1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;XV.
9. Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet J Rare Dis*.6:14.
10. Tonelli AR, Rouhani F, Li N, Schreck P, Brantly ML. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue Bank. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:443-52.
11. Petrache I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Biologics*. 2009;3:193-204.

12. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997 Oct;10(10):2260-3.
13. Stocks JM, Brantly ML, Wang-Smith L, Campos MA, Chapman KR, Kueppers F, et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin(R)-C to Prolastin(R) in alpha(1)-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin Pharmacol*. 10:13.
14. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 1;168(7):818-900.
15. Tudor RM, Janciauskiene SM, Petrache I. Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc*. Nov;7(6):381-6.
16. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16.
17. Sandström CS. Augmentation therapy in emphysema patient with ZZ a-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine CME*. 2008(153-155).
18. Camelier A. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008.
19. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):259-64.
20. [cited 18 de dezembro de 2012]; Available from: www.alpha1.org.
21. Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos. Relatórios Orphanet, Coleção Doenças Raras. 2012.
22. Eden E. Asthma and COPD in alpha-1 antitrypsin deficiency. Evidence for the Dutch hypothesis. *COPD*. Oct;7(5):366-74.
23. Luisetti M, Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):164-9.

24. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet*. 2003 Jun;63(6):490-509.
25. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988 Jun 24;84(6A):13-31.
26. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy: systematic review. *Dan Med Bull*. Sep;57(9):A4175.
27. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1468-72.
28. Woolhouse IS, Bayley DL, Stockley RA. Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha(1)-antitrypsin deficiency and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8. *Thorax*. 2002 Aug;57(8):709-14.
29. Lomas DA, Parfrey H. Alpha1-antitrypsin deficiency. 4: Molecular pathophysiology. *Thorax*. 2004 Jun;59(6):529-35.
30. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*. 2007 Nov;30(5):993-1013.
31. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration*. 2008;75(2):224-38.
32. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932-46.
33. Eisner MD, Balmes J, Yelin EH, Katz PP, Hammond SK, Benowitz N, et al. Directly measured secondhand smoke exposure and COPD health outcomes. *BMC Pulm Med*. 2006;6:12.
34. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003 Feb;58(2):100-5.
35. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest*. 2001 May;119(5):1365-70.

36. Gladysheva ES, Malhotra A, Owens RL. Influencing the decline of lung function in COPD: use of pharmacotherapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*5:153-64.
37. The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. *N S W Public Health Bull.* 2004 May-Jun;15(5-6):107.
38. Eriksson S. *Liver cirrosis and its development.* Kluwer Academic 2001.
39. Janciauskiene S, Ferrarotti I, Laenger F, Jonigk D, Luisetti M. Clinical utility gene card for: alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur J Hum Genet.* May;19(5).
40. [cited 22 de dezembro de 2012]; Available from: www.aatregistry.com.
41. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest.* Jan;139(1):165-73.
42. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest.* 2008 Jun;133(6):1451-62.
43. Siafakas. Definition and differential diagnosis os chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir Mon.* 2006.
44. Viegi G, Maio S, Pistelli F, Baldacci S, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: health effects of air pollution. *Respirology.* 2006 Sep;11(5):523-32.
45. Zielinski J, Bednarek M, Gorecka D, Viegi G, Hurd SS, Fukuchi Y, et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J.* 2006 Apr;27(4):833-52.
46. Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur Respir Mon.* 2006.
47. Aboussouan LS, Stoller JK. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med.* 2009 Mar;103(3):335-41.
48. Zoia MC, Corsico AG, Beccaria M, Guarnone R, Cervio G, Testi R, et al. Exacerbations as a starting point of pro-active chronic obstructive pulmonary disease management. *Respir Med.* 2005 Dec;99(12):1568-75.
49. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2003 May 26;163(10):1180-6.
50. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest.* 2005 Oct;128(4):1989-94.

51. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 15;187(4):347-65.
52. Gibson G. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. *Eur Respir Mon.* 2006.
53. Choromanska A, Macura KJ. Role of computed tomography in quantitative assessment of emphysema. *Pol J Radiol.* Jan;77(1):28-36.
54. Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2009;10:75.
55. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1345-53.
56. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 11:136.
57. van den Bemt L, Schermer T, Smeele I, Bischoff E, Jacobs A, Grol R, et al. Monitoring of patients with COPD: a review of current guidelines' recommendations. *Respir Med.* 2008 May;102(5):633-41.
58. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):204-12.
59. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, Ronmark E, Jonsson AC, Jonsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2003 Feb;97(2):115-22.
60. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2005-11.
61. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):49-59.

62. Stocks JM, Brantly M, Pollock D, Barker A, Kueppers F, Strange C, et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. COPD. 2006 Mar;3(1):17-23.
63. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, Shahin S, Dweik RA, Stocks JM, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha(1)-antitrypsin, Respitin. Chest. 2002 Jul;122(1):66-74.
64. Kolarich D, Turecek PL, Weber A, Mitterer A, Graninger M, Matthiessen P, et al. Biochemical, molecular characterization, and glycoproteomic analyses of alpha(1)-proteinase inhibitor products used for replacement therapy. Transfusion. 2006 Nov;46(11):1959-77.
65. Mullins CD, Wang J, Stoller JK. Major components of the direct medical costs of alpha1-antitrypsin deficiency. Chest. 2003 Sep;124(3):826-31.
66. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest. 2000 Nov;118(5):1480-5.
67. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J. 1998 Feb;11(2):428-33.
68. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. Chest. 2003 May;123(5):1425-34.
69. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jun 1;165(11):1494-8.
70. Nita I, Hollander C, Westin U, Janciauskiene SM. Prolastin, a pharmaceutical preparation of purified human alpha1-antitrypsin, blocks endotoxin-mediated cytokine release. Respir Res. 2005;6:12.
71. Barros-Tizon JC, Torres ML, Blanco I, Martinez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. Ther Adv Respir Dis. Apr;6(2):67-78.
72. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardi R, Miravittles M. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency]. Arch Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645-59.

73. Infarmed. Resumo das características da prolastina. 2011.

Capítulo 6: Anexos

Anexo 1: Projeto



Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior



Mestrado Integrado em Medicina

Projeto para Tese de Mestrado

Identificação do Aluno

Crisbety Marlene Soares de Pinho, nº 21344

Identificação do Projeto

Tema: Terapia de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar

Orientadora: Dra. Maria Inês Marques Vicente Lopes

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crónica é uma das principais causas de incapacidade respiratória e a quarta causa de morte em todo o Mundo, sendo mais frequente no sexo masculino. A exposição ao fumo do tabaco é considerada o principal fator de risco ambiental, no entanto, existem outros fatores igualmente importantes como, por exemplo, a deficiência de alfa-1-antitripsina, a única desordem genética conhecida associada a esta patologia até aos dias de hoje.

A Prolastina é uma proteína plasmática que vem sendo administrada já há 20 anos em indivíduos com deficiência de alfa-1-antitripsina. Visto que é uma terapêutica com custos elevados e para manter durante o resto da vida, os doentes com a patologia mencionada necessitam obedecer a certos critérios para poder usufruir da mesma: idade superior a 18 anos, valor de alfa-1-antitripsina inferior a 80mg/dL, não fumador ou ex-fumador há mais de 6 meses, obstrução brônquica estabelecida ou rápido declínio da FEV1 superior a 120 mL/ano.

Objetivos

O principal objetivo deste trabalho consiste em fazer uma revisão bibliográfica sobre a patologia do enfisema pulmonar, incidindo fundamentalmente na deficiência de alfa-1-antitripsina e analisar os critérios de inclusão para a terapêutica de substituição. Para além disso, pretende-se também descrever a população do estudo (todos os doentes com enfisema pulmonar e deficiência de alfa-1-antitripsina em tratamento de reposição) e conhecer a realidade do CHCB. Como objetivo secundário pretende-se analisar o benefício do tratamento no retardamento da progressão da doença através do preenchimento de um pequeno questionário por parte dos doentes.

Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos através das bases de dados eletrónicas Pubmed, E-medicine, b-on, sciencedirect com as palavras-chave alpha-1-antitrypsine, prolastin, emphysema, entre outras.

Será também realizado um estudo retrospectivo mediante o levantamento e consulta de processos clínicos e bibliografia disponibilizada. Os dados referem-se a todos os doentes a quem foi diagnosticado enfisema pulmonar relacionado com deficiência de alfa-1-antitripsina em tratamento de reposição, sendo posteriormente realizado uma descrição da população do estudo, atendendo a determinadas características e critérios.

Por fim, os doentes que fazem a terapêutica com Prolastina irão preencher um breve questionário, com o qual se pretende analisar o benefício do tratamento no retardamento da progressão da doença.

Anexo 2: Carta de pedido de autorização ao Diretor do Serviço de Pneumologia, Presidente do Conselho de administração do CHCB e Comissão de Ética

Assunto - Tese de Mestrado “Tratamento de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar”

Eu, Crisbety Marlene Soares de Pinho, aluna do 5ºano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, venho por este meio solicitar a devida autorização para efetuar um estudo no serviço de Pneumologia, sob orientação da Dra. Maria Inês Marques Vicente Lopes. Este estudo permitir-me-á obter o Grau de Mestre em Medicina e intitula-se “Tratamento de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar”.

Com o referido estudo, para além da revisão bibliográfica da patologia em questão, pretendo principalmente descrever a população de estudo, conhecer as suas características e conhecer a realidade do CHCB. Pretendo também analisar o benefício do tratamento no retardamento da progressão da doença. Para tal, solicito a autorização para o levantamento e consulta dos processos clínicos de todos os doentes com enfisema pulmonar e deficiência de alfa-1-antitripsina e, àqueles que fazem a terapêutica com Prolastina, solicito a autorização para o conhecimento dos efeitos do tratamento na sua qualidade de vida através do preenchimento de um curto questionário.

Em anexo envio a descrição, os objetivos e a metodologia do estudo, a declaração de aceitação de orientação de tese, o inquérito a realizar e o consentimento informado do mesmo.

Para esclarecimento de qualquer questão, deixo os seguintes contactos:

Telemóvel: 912140700

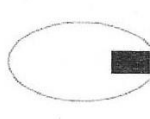
e_mail: a21344@fcsaude.ubi.pt

Com os melhores cumprimentos

(Crisbety Pinho)

Covilhã, 28 de junho de 2012



Anexo 3: Autorização para a realização do estudo


 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

ENVIADO AO
 Gabinete Investigação e
 08 OUT. 2012 Inovação

Recebido em 28/09/2012

Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em: 21/09/12
Despacho: <i>[Signature]</i>
Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco
Vogal do C.A. Prof.ª Dra. Anabela Almeida
Vogal do C.A. Técnica Superior Orminda Sucas
Directora Clínica Dra. Rosa Maria Ballesteros
Enfermeira Director Enf.ª Antónia Joana Rodrigues

Parecer:	Despacho: <i>[Signature]</i> Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco
<p>ASSUNTO: Projecto de Investigação nº59/2012 - "Terapia de reposição na deficiência de alfa-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar"</p>	
<p>PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p> <p>DE: Gabinete de Investigação e Inovação</p>	<p>N.º 82/GII</p> <p>Data 26/09/2012</p>
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Crisbety Marlene Soares de Pinho, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema, "Terapia de reposição na deficiência de alfa-antitripsina com enfisema pulmonar", a realizar no Serviço de Pneumologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer favorável nº45/2012, emitido pela Comissão de Ética.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p style="text-align: center;">  O Coordenador do Gabinete de Investigação e Inovação </p> <p style="text-align: center;">  (Prof. Doutor Francisco Alvarez Pérez) </p> <p>Nota: Solicita-se aos investigadores a entrega de um exemplar do trabalho final.</p>	

Anexo 4: Inquérito aplicado



Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior

Mestrado Integrado em Medicina



Questionário

Terapia de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar

Data: / /

Paciente número ____

1. Idade _____

2. Sexo

- Masculino
 Sexo feminino

3. Nível de escolaridade?

- Analfabeto
 Escolaridade primária - até 4º ano
 Até 6º ano
 Até 9º ano
 Até 12º ano
 Ensino superior

4. Foi ou é Fumador?

- Não
 Sim, Durante quanto tempo? _____ Início em que idade? _____
Quantidade? _____

5. Profissão? _____

6. Principais passatempos?

7. Há história familiar de enfisema pulmonar?

- Não
- Sim

Se sim, é parente de 1º grau?

- Não
- Sim

8. Há quantos anos foi feito o diagnóstico de enfisema pulmonar? _____

9. Apresenta outras doenças associadas?

Sistema respiratório?

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema digestivo?

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema cardíaco?

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema renal?

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema genital?

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema Nervoso Central

- Não
- Sim, quais? _____

Dermatológicas

- Não
- Sim, quais? _____

Sistema endócrino

- Não
- Sim, quais? _____

10. Taxa de infeção antes do tratamento com Prolastina

Número de idas á urgência por ano _____

Número de internamentos por ano _____

11. Taxa de infeção após o tratamento com Prolastina

Número de idas á urgência por ano _____

Número de internamentos por ano _____

12. Adesão ao tratamento

- Sempre
- Quase sempre
- Às vezes
- Raramente
- Nunca

13. Indique com um X se teve algum dos seguintes sintomas após iniciar tratamento com Prolastina.

- Febre
- Delírios
- Tontura
- Dor torácica
- Palpitações
- Cefaleias
- Zumbidos
- Alterações na visão
- Sudorese
- Calafrios
- Corrimento nasal

14. No geral, considera que o tratamento com Prolastina lhe melhorou a qualidade de vida e é benéfico?

- Sim
- Não

Anexo 5: Consentimento informado



Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade da Beira Interior

Mestrado Integrado em Medicina



CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Crisbety Marlene Soares de Pinho, aluna de Medicina na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, a realizar um trabalho de investigação no âmbito da Tese de Mestrado, subordinado ao tema “Terapia de Reposição na Deficiência de alfa-1-antitripsina em doentes com enfisema pulmonar” vem solicitar a sua colaboração para o preenchimento deste questionário. Informo que a sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento sem que por isso venha a ser prejudicado; informo ainda que todos os dados recolhidos serão confidenciais.

CONSENTIMENTO INFORMADO - Investigador

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- Entregou esta informação.
- Explicou o propósito deste trabalho.
- Explicou e respondeu a todas as questões e dúvidas apresentadas pelo doente.

___/___/___, _____

(Crisbety Marlene Soares de Pinho)

CONSENTIMENTO INFORMADO - Paciente

Ao assinar esta página está a confirmar o seguinte:

- O Sr.(a) leu e compreendeu todas as informações e teve tempo para as ponderar;
- Todas as suas questões foram respondidas satisfatoriamente;

- Se não percebeu qualquer das palavras, solicitou ao investigador que lhe fosse explicado, tendo este explicado todas as dúvidas.

Nome do Paciente (Legível)

Nome do Representante Legal

___/___/___, _____

Assinatura do Paciente ou do Representante Legal