

Deficiência de Alfa-1 Antitripsina em pacientes fumantes com DPOC: uma revisão de literatura

Alpha-1 Antitrypsin deficiency in COPD smoking patients: a literature review

DOI:10.34117/bjdv8n7-085

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Ana Luiza Briere

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Ciências e Educação em Saúde do Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Endereço: SEPN, 707/907, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: briere.ana@sempreueb.com

Yngrid Carneiro de Aguiar

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Ciências e Educação em Saúde do Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Endereço: SEPN, 707/907, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: yngrid.carneiro@sempreueb.com

Emanuel Guimaraes Cardoso

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Ciências e Educação em Saúde do Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Endereço: SEPN, 707/907, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: emanuel.guimaraes@sempreueb.com

Felipe Machado de Barros Fernandes Caron

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Ciências e Educação em Saúde do Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (FACES-UNICEUB)
Endereço: SEPN, 707/907, Asa Norte, Brasília - DF
E-mail: felipefcaron@gmail.com

Keydson Agustine Sousa Santos

Docente do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Hospital Regional do Gama (SES DF) e Hospital DF Star
Endereço: Lote 2/3, Sca St. Leste Industrial, Gama, Brasília - DF
E-mail: keydson@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo apresentar um modelo integrador da literatura para descrever e analisar a influência e o impacto produzido pelo distúrbio hereditário da DAAT em pacientes tabagistas no transcorrer da história natural da DPOC.

Métodos: Revisão sistemática da literatura, tendo como fonte de dados as plataformas Scielo, PubMed e Lilacs, com o uso dos descritores: "Smoker" AND "Deficiencies, alpha 1-Antitrypsin" AND "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" e analisados os materiais inclusos no período de 2011 a 2021. **Resultados:** A DAAT é uma doença hereditária autossômica codominante que consiste em um fator de risco para o desenvolvimento de enfisema pulmonar e DPOC. Neste contexto, principalmente o genótipo PiZZ, faz a DAAT ser uma das doenças hereditárias mais comuns, estando associada a uma alta carga de doenças e podendo ser parcialmente evitada pela cessação do tabagismo, o que demonstra a importância da identificação de indivíduos por meio de genotipagem para fins de melhorar a saúde. **Conclusões:** Embora tenhamos avançado na publicação de diretrizes para o diagnóstico e manejo da DAAT nos pacientes com DPOC, a maior parte dos casos ainda não são diagnosticados, sendo, portanto, não tratados. Assim, deve ser ressaltado a importância do desenvolvimento de estudos sobre as ferramentas de triagem da DAAT e sua relação com a progressão do DPOC, que podem apoiar a implementação de programas eficientes e custo-efetivos para a detecção e o manejo desses pacientes no Brasil e, com isso superar o subdiagnóstico, reduzindo os malefícios do diagnóstico tardio.

Palavras-chave: "doença pulmonar obstrutiva crônica", "deficiência de alfa-1 antitripsina", "tabagismo".

ABSTRACT

Objective: The present study aims to present an integrative model of the literature to describe and analyze the influence and impact produced by the hereditary disorder of APAT in smoking patients during the natural history of COPD. **Methods:** Systematic literature review, using as data source the platforms Scielo, PubMed and Lilacs, using the descriptors: "Smoker" AND "Deficiencies, alpha 1-Antitrypsin" AND "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" and analyzed the materials included in the period 2011 to 2021. **Results:** DAAT is an autosomal codominant inherited disease that consists of a risk factor for the development of pulmonary emphysema and COPD. In this context, especially the PiZZ genotype makes EATD one of the most common inherited diseases, being associated with a high burden of disease and can be partially prevented by smoking cessation, which demonstrates the importance of identifying individuals through genotyping for health improvement purposes. **Conclusions:** Although we have advanced in the publication of guidelines for the diagnosis and management of TAD in patients with COPD, most cases are still undiagnosed and therefore untreated. Thus, the importance of developing studies on the screening tools for ATD and their relationship with the progression of COPD should be emphasized. These can support the implementation of efficient and cost-effective programs for the detection and management of these patients in Brazil, thereby overcoming underdiagnosis and reducing the harm of late diagnosis.

Keywords: "chronic obstructive pulmonary disease", "alpha 1-antitrypsin deficiency", "tobacco use disorder".

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1-antitripsina (DAAT) é um distúrbio hereditário marcado por baixos níveis séricos da alfa-1 antitripsina (AAT), sendo uma condição genética que eleva o risco de desenvolver doenças pulmonares, principalmente a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Esse defeito genético tem como consequência a polimerização e o dobramento errado da molécula de AAT nos hepatócitos e o seu acúmulo no fígado, causando uma redução da quantidade dessa molécula na circulação. O AAT circulante nos pulmões de pessoas que possuem os alelos normais dessa molécula tem proteção contra a proteólise causada pela elastase neutrofílica, que destrói a elastina, uma proteína de suporte do parênquima pulmonar (1,2). A AAT é uma proteína polimórfica que tem mais de 100 variantes genéticas, sendo os alelos mais frequentes os S e Z, com os fenótipos de proteína MM, MS, MZ, SS, SZ e ZZ representando mais de 99% das variantes nas pesquisas populacionais (3).

As manifestações clínicas da DAAT são similares às da asma, sendo a expectoração crônica um sintoma presente em grande parte dos pacientes (4). O tabagismo e a exposição ocupacional a poeira e vapores são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças pulmonares (5). Para o diagnóstico e prognóstico de DPOC utiliza-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), pois o declínio desse volume mostra o grau de obstrução das vias aéreas (1).

Estima-se que 85% das pessoas que têm DAAT não recebem esse diagnóstico devido à baixa suspeição clínica, assim como ao desconhecimento da doença ou dos seus exames de diagnósticos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e as sociedades científicas preconizam que os pacientes com DPOC façam teste para DAAT pelo menos uma vez na vida, independente de idade ou histórico de tabagismo(6).

O padrão ouro para diagnosticar DAAT é através da determinação da concentração de AAT no sangue, seguido pela detecção dos alelos específicos por meio do estudo do fenótipo e/ou genótipo (6).

O único tratamento medicamentoso específico para pessoas que têm DAAT associada à doença pulmonar é a terapia de reposição. Esse tratamento é baseado na infusão de AAT derivada do plasma e, de modo geral, é feita semanalmente com o intuito de reduzir a taxa de declínio da função pulmonar. As diretrizes para o manejo do paciente com DAAT associada à doença pulmonar dão recomendações sobre a terapia de reposição, como também ressaltam a importância da interrupção do tabagismo, abordam

outras recomendações comportamentais relevantes como fazer exercício físico, vacinar contra pneumococo e influenza, entre outras (2).

O presente estudo tem como objetivo apresentar um modelo integrador da literatura para descrever e analisar a influência e o impacto produzido pelo distúrbio hereditário da DAAT em pacientes tabagistas no transcorrer da história natural da DPOC.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, tendo como fonte de dados as plataformas Scielo, PubMed e Lilacs. Na pesquisa foram usados os descritores "Smoker" AND "Deficiencies, alpha 1-Antitrypsin" AND "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" e analisados os materiais inclusos no período de 2011 a 2021. Assim, foram selecionadas 53 bibliografias para análise, das quais 42 não incluíram a população fumante no estudo, sendo excluídas. As 11 restantes obtiveram dados referentes à DPOC em pacientes com DAAT, que fazem ou fizeram uso de cigarros, sendo utilizadas como dados para a revisão.

3 RESULTADOS

A partir da leitura integral dos 11 artigos selecionados, foi possível analisar a importância do uso de cigarros como contribuinte para o desenvolvimento de DPOC em indivíduos que possuem DAAT.

Quadro 1: Artigos analisados na íntegra segundo os principais resultados

Autores	Resultados
FOREMAN et al., 2017	Os indivíduos heterozigotos com genótipo resultante da combinação dos alelos inibidores de protease M e Z (PiMZ) que fumam apresentam risco aumentado de DPOC e comprometimento da função pulmonar obstrutiva em comparação com os não portadores do alelo Z, causa genética bem estabelecida de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (7).
NAKANISHI, et al., 2020	Maior ocorrência de doenças pulmonares, incluindo DPOC, nos participantes, apresentando associações mais fortes entre os fumantes (8).
HOLM, et al., 2018	Dentre os indivíduos que receberam prescrição de terapia de reposição para doenças pulmonares devido a DAAT, a especificação do genótipo e associação ao tabagismo, bem como comportamentos de saúde adicionais são centrais para o controle de doenças pulmonares (2).
HILLER, et al., 2019	Tabagismo ativo, idade, sintomas respiratórios no início do estudo e exacerbações graves repetidas da DPOC são

	fatores associados a um declínio acelerado da função pulmonar em indivíduos com DAAT grave (1).
BALBi, et al., 2019	Em comparação com pacientes com DPOC associada à fumaça de cigarro, os pacientes com DAAT, em tratamento ou não, apresentaram menor reação inflamatória no escarro e carga total de bactérias (9).
ORTEGA, et al., 2020	Os genótipos heterozigotos com uma história significativa de tabagismo têm função pulmonar inferior, maior obstrução do fluxo de ar e maiores medidas quantitativas de enfisema baseadas em tomografia computadorizada, aprisionamento de ar e doença funcional das pequenas vias aéreas (10).
MOSTAFAVI, et al., 2018	Comparando indivíduos com os mesmos genótipos para DAAT, os fumantes atuais tiveram evidência de enfisema e os não fumantes demonstraram função pulmonar normal sem sinais de enfisema (11).
PIITULAINEN, et al., 2017	Os pacientes portadores da combinação de alelos de inibidores de protease ZZ (PiZZ) fumantes apresentaram sintomas de DPOC na idade de 37-40 anos enquanto indivíduos PiZZ e com inibidores de protease SZ (PiSZ) não fumantes apresentaram função pulmonar normal (12).
FRANCIOSI, et al., 2020	Os indivíduos fumantes atualmente com SZ têm um risco maior de obstrução ao fluxo aéreo em comparação com fumantes de controle (13).
BAZZAN, et al., 2018	A polimerização do AAT em macrófagos alveolares ocorre nos pulmões de indivíduos com DAAT, mas também em fumantes com níveis normais de AAT com ou sem DPOC. Os achados destacam as semelhanças na fisiopatologia da DPOC em indivíduos com e sem DAAT, adicionando um passo importante ao mecanismo da DPOC (14).

Frente aos resultados expostos na tabela 1, os indivíduos que possuem DAAT e são fumantes estão mais susceptíveis ao desenvolvimento da DPOC e a piores evoluções do quadro clínico e funcional referentes à DAAT. Além da DPOC, o acometimento pulmonar por outras condições é superior quando ocorre a associação desses dois fatores de risco – tabagismo e DAAT.

4 DESENVOLVIMENTO

A DAAT é uma doença hereditária autossômica codominante que consiste em um fator de risco para o desenvolvimento de enfisema pulmonar e DPOC (11). A AAT é uma proteína de 52 kDa codificada pelo gene inibidor da serinoprotease SERPINA1 no cromossomo 14, sendo o principal inibidor da elastase neutrofílica e, portanto, é crucial para a manutenção da homeostase protease-antiprotease e da integridade estrutural do parênquima pulmonar (11,13). A proteína Z está associada com o acúmulo intracelular no fígado e diminuição dos níveis séricos de AAT enquanto a proteína S inibe a elastase,

associada à degradação intracelular exagerada de AAT recém-sintetizado no fígado, levando à redução de secreção (11).

A DAAT, principalmente o genótipo PiZZ, é uma das doenças hereditárias mais comuns, estando associada a uma alta carga de doenças e podendo ser parcialmente evitada pela cessação do tabagismo, o que demonstra a importância da identificação de indivíduos por meio de genotipagem para fins de melhorar a saúde (8).

Um estudo coorte de base populacional realizado no Reino Unido do UK Biobank selecionou 458.164 participantes de ascendência europeia e idade média de 58 anos com informações dos genótipos SERPINA1 Z e S não ausentes na tentativa de identificar a prevalência da DAAT. Destes, 61 (0,013%) foram diagnosticados com a doença e, entre os 140 participantes com o genótipo PiZZ, apenas 9 foram diagnosticados como DAAT. Dessa forma, se 87% dos 65,5 milhões de cidadãos do Reino Unido possuem ancestralidade europeia, estima-se que 17.439 pessoas possuem o genótipo PiZZ. Além disso, o estudo comparou indivíduos com inibidores de protease MM (PiMM) aos com PiZZ, observando que o segundo grupo apresentou mais sintomas respiratórios (45% *versus* 25%), menor VEF1%/FVC (média de 0.74 *versus* 0.77) e menor VEF1 previsto (média de 86% *versus* 94%), demonstrando que o genótipo PiZZ é associado de maneira significativa ao estado de saúde dos seus portadores, correlacionando-se ao aumento do risco de DPOC e pneumonia independente do tabagismo, apesar da intensidade do efeito para DPOC serem substancialmente maiores entre os fumantes (8). Por fim, o estudo também constatou maior risco de asma e bronquiectasia em fumantes com o genótipo sugerindo que a parada do tabagismo tenha potencial para evitar que pessoas com PiZZ desenvolvam múltiplas doenças respiratórias (8).

4.1 MACRÓFAGOS ALVEOLARES E POLIMERIZAÇÃO DO AAT:

A polimerização da AAT foi observada em um estudo de análise imunohistoquímica com anticorpo monoclonal 2C1 específico para AAT polimerizado em seções: 9 pulmões de indivíduos com deficiência de AAT e DPOC grave; 35 fumantes com níveis normais de AAT, dos quais 24 tinham DPOC grave e 11 não tinham a doença; e 13 não fumantes. A detecção da polimerização do AAT foi detectada em 27% dos macrófagos alveolares (MAs) de indivíduos com DAAT, de fumantes com AAT normal com e sem DPOC (24%), porém não foi encontrado em não fumantes (14). Os valores de VEF1% previsto e VEF1%/CVF estavam igualmente diminuídos na DPOC com DAAT

e na DPOC habitual, enquanto estavam normais em fumantes sem DPOC e não fumantes (14).

Exemplificando, os polímeros de AAT estão presentes em macrófagos alveolares nos pulmões de pessoas PiZZ, ou seja, que possuem DPOC e DAAT. Também é encontrado polímeros de AAT em macrófagos alveolares de fumantes com DPOC e níveis normais de AAT, e mesmo em fumantes sem DPOC, entretanto esses polímeros não são encontrados em não fumantes (14). Nesse sentido, a polimerização ocorre nos pulmões de sujeitos com DAAT assim como em fumantes com níveis normais de AAT com ou sem DPOC, evidenciando semelhança na fisiopatologia em ambas as manifestações da doença (14).

Sabe-se que a DAAT é secundária ao dobramento incorreto e consequente polimerização anormal da proteína Z da AAT (Z-AAT) nas células hepáticas, estando associada ao enfisema pulmonar. Os macrófagos alveolares (MA) produzem AAT, entretanto não há conhecimento sobre a polimerização da Z-AAT dentro dos MA, por conseguinte, diminuindo ainda mais o AAT pulmonar, levando à inflamação pulmonar. 95% da deficiência clínica significativa é causada por essa variante Z da proteína, que resulta da substituição de um ácido glutâmico por uma lisina na posição 342 (14). Essa substituição promove o dobramento proteico anormal dentro do retículo endoplasmático (RE) dos hepatócitos, gerando a polimerização proteica e retenção intracelular, ocasionando na queda dos níveis séricos de AAT (14). Dessa forma, 85% do Z-AAT é removido por degradação ou agregados associados ao RE para formar polímeros, enquanto apenas 15% é secretado no soro (14).

Ademais, a fumaça do cigarro pode acelerar muito a polimerização dos PiZ e oxidar os PiM, o que explica o achado de polímeros de AAT mesmo em macrófagos alveolares de fumantes com níveis normais de AAT (14). Como resultado, a DPOC é considerada secundária aos baixos níveis de AAT circulante produzido pelo fígado e a perda do AAT secretado pelos MA devido ao processo de polimerização, inclusive, havendo risco de “ganho tóxico de função” com o acúmulo de AAT (14).

Os macrófagos de barreira epitelial, como os alveolares, intestinais, epiteliais e os presentes no leite materno, juntamente com monócitos sanguíneos, sintetizam AAT em seu meio local (14). Pelo fato dos macrófagos alveolares serem altamente prevalentes dentro do pulmão, eles podem produzir quantidades significativas de AAT. Contudo, a polimerização dentro dos MA pode levar a graves consequências para a homeostase dos pulmões e ao desenvolvimento de enfisema associado à deficiência de AAT (14). Assim,

sob estimulação, os macrófagos alveolares dos portadores dos genótipos PiMM e PiZZ produzem níveis semelhantes de RNA mensageiro (mRNA) para produção da AAT, porém os MA dos portadores de PiZZ produzem 10 vezes menos AAT que os macrófagos PiMM, induzindo a maiores inflamações (14). Nesse viés, o tabagismo aumentaria a produção de AAT e, por conseguinte, proporciona maior quantidade de polimerização do AAT, causando estresse no RE que, com o aumento de um “segundo golpe” pela fumaça do cigarro, causa ativação da resposta proteica desdobrada a qual aumenta a expressão de genes pró-inflamatórios, induzindo produção a mais de AAT, iniciando-se um ciclo vicioso (14). Em adição a isso, a fumaça do cigarro aumenta o influxo de neutrófilos para o pulmão, resultando em agravo expressivo do quadro (14,15).

4.2 DPOC HABITUAL X DPOC COM DAAT:

Pacientes com DPOC com DAAT relatam qualidade de vida significativamente pior em relação à população com DPOC sem DAAT (15). Esse é o resultado de um estudo transversal com dados do Exame de Saúde da Doença Pulmonar do WebMD analisados para 177.865 participantes com DPOC e se tinham diagnóstico ou não de DAAT. Dentro todos os participantes, 1.619 (0,92%) também relataram DAAT, sendo menos propensos a serem do sexo feminino ou fumantes atuais e mais propensos a conhecer seu valor de função pulmonar (15,2). Sujeitos com DAAT possuem VEF1 menor, tendo mais risco de relatar osteoporose e relataram asma mais grave.

4.3 GENÓTIPO MZ

Outro genótipo importante é o MZ o qual consiste em uma forma importante da DAAT cujo risco para DPOC ainda é debatido (7). Por esse motivo, um estudo multicêntrico longitudinal COPDGene foi realizado com os dados de 10.192 fumantes brancos não hispânicos (BNH) e afro-americanos não hispânicos (AANH) com e sem DPOC e idades entre 45 a 80 anos, com o objetivo de caracterizar indivíduos com DPOC clínica, fisiologicamente, geneticamente e longitudinalmente. Indivíduos BNH portadores de inibidores de protease MZ (PiMZ) tiveram função pulmonar significativamente mais baixa, VEF1% previsto (68 ± 28 vs. 75 ± 27 ; $P = 0,0005$) e razão VEF1%/CVF ($0,59 \pm 0,18$ vs. $0,63 \pm 0,17$; $P = 0,0008$), bem como mais enfisema radiográfico ($P=0,001$) do que indivíduos sem alelos de risco Z-AAT. Da mesma maneira, indivíduos AANH PiMZ apresentaram função pulmonar inferior, VEF1% previsto (65 ± 33 vs. 84 ± 25 ; $P = 0,009$) e VEF1%/CVF ($0,61 \pm 0,21$ vs. $0,71 \pm 0,15$; $P = 0,03$) (7). Os

resultados mostram que há associação do genótipo PiMZ com DPOC, função pulmonar e enfisema em exame tomográfico. Em comparação com indivíduos PiMM, os BNH PiMZ fumantes atuais ou ex-fumantes apresentaram 1,4 vezes mais chance de ter DPOC. Nesse sentido, demonstrou-se que o tabagismo é um fator importante para o risco aumentado de desenvolvimento de DPOC e comprometimento da função pulmonar se comparados com aqueles não portadores do alelo Z, independentemente da raça (7).

Nessa perspectiva, é evidente a participação do tabagismo no agravo da saúde em indivíduos com DAAT. Uma coorte de recém-nascidos com DAAT dos genótipos PiZZ e PiMZ foi identificado pelo programa de triagem neonatal AAT da Suécia em 1972-1974, tendo sido observado o desenvolvimento desses indivíduos, buscando por sinais sugestivos de enfisema por meio de provas de função pulmonar (PFP) e densitometria por TC aos 38 anos de idade, posteriormente sendo comparados os resultados com um grupo controle do registro populacional (11). Assim, os dados apontaram que indivíduos de PiZZ tiveram um volume residual (VR) significativamente maior que os sujeitos PiMM e Kco mais baixo do que em sujeitos portadores do genótipo produtor de inibidores de protease SZ (PiSZ). A razão CRF/CPT (capacidade residual funcional/ capacidade pulmonar total) foi significativamente maior em PiZZ do que nos indivíduos PiSZ ($P < 0,05$), R5Hz (resistência do sistema respiratório a 5 Hz) ($P < 0,01$), R20Hz (resistência do sistema respiratório a 20Hz) ($P < 0,01$) foram significativamente menores, enquanto X5Hz (reatância do sistema respiratório a 5 Hz) ($P < 0,05$) foi significativamente maior no grupo PiZZ do que no grupo PiMM. O estudo também comparou os dados das PFP entre os fumantes e não fumantes PiZZ, evidenciando que os PiZZ que nunca fumaram tiveram resultados melhores nos testes, sendo a CRF significativamente maior em PiZZ fumantes se comparados aos não fumantes ($P > 0,05$) (11). Desse modo, os fumantes PiZZ tiveram maior evidência de enfisema, contrastando-se com os PiZZ e PiSZ não fumantes os quais obtiveram resultado de PFP normal, e sem sinais sugestivos de enfisema (11).

4.4 GENÓTIPO SZ

O genótipo SZ da DAAT é importante e sua influência para a saúde do pulmão permanece obscura (13). De todos os genótipos mais comuns da DAAT, somente o genótipo SZ produz uma concentração de AAT que atravessa o limiar protetor depurativo (LPD) (13) Achados sugerem que os nunca fumantes portadores do genótipo SZ não têm maior risco de DPOC e nem as concentrações do LPD e AAT são úteis para prever risco futuro. No entanto, indivíduos fumantes atuais com SZ apresentaram maior risco de

obstrução do fluxo aéreo em comparação com fumantes de controle, enquanto os ex-tabagistas não demonstraram sofrer de declínio acelerado, sugerindo a cessação dessa prática como modo de atenuar o surgimento de doenças (13).

As evidências até o momento sugerem que o genótipo ZZ é insuficiente em ambas as frentes, além de promover atividade exagerada de protease. Outros genótipos, como SZ ou MZ, podem ter a capacidade anti-elastase neutrofílica/ anti-inflamatória suficiente em geral, mas menos capacidade do que o genótipo MM de enfrentar os desafios inflamatórios crônicos do tabagismo. Dessa forma, há recomendação para uso de AAT intravenoso para indivíduos com concentrações abaixo do LPD como indicação de tratamento, embora não seja recomendado para os sujeitos que fumam ativamente ou naqueles com o genótipo MZ (13).

4.5 HÁBITOS DE VIDA

Utilizando o mesmo programa de triagem neonatal AAT da Suécia de 1972-1974, um grupo de estudo foi formado incluindo 120 indivíduos PiZZ, 46 PiSZ e 164 indivíduos do grupo controle (PiMM) selecionados aleatoriamente do registro populacional (12). Todos foram submetidos a responder um questionário sobre hábitos de tabagismo e sintomas além do Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) para avaliação da qualidade de vida, além de 89 PiZZ, 33 PiSZ e 92 PiMM fazerem espirometria (12). No grupo PiZZ, somente três eram fumantes e dois deles possuíam DPOC na idade de 37-40 anos, enquanto os PiMM não apresentaram alterações nos parâmetros da função pulmonar (12). Nesse sentido, observou-se que os PiZZ são mais vulneráveis ao tabagismo, sendo este considerado menos comum em indivíduos portadores de DAAT do que a população controle, podendo este fato estar relacionado às campanhas anti-fumo realizadas em sua infância e ao aconselhamento de cessação do tabagismo durante a participação dos exames (12,2). Além de apresentarem piores resultados no SGRQ e nas PFP, os fumantes atuais tiveram um VEF1% significativamente menor que o valor previsto ($p=0.019$) e razão VEF1%/CVF ($=0.032$) se comparado com PiZZ não fumantes (12).

De acordo com os estudos, os hábitos de vida são essenciais para o desenvolvimento de doenças pulmonares secundárias à DAAT (8,7,11,12,14,15,2). Em uma amostra de 3.506 pessoas das quais aproximadamente um terço tinha menos de 53 anos e menos de um quarto tinha histórico de tabagismo, constatou-se que o genótipo teve relação relevante com os comportamentos de saúde (2). Portadores dos genótipos MZ e SZ tinham maiores chances de serem fumantes atuais se comparados aos ZZ (MZ versus

ZZ OR = 2,73, $p < 0,001$; SZ versus ZZ OR = 4,34, $p < 0,001$), sendo os MZ aqueles com comportamento menos saudável (12). Uma justificativa consiste na falta de hábitos saudáveis antes do surgimento da doença pulmonar e na maior exposição ao fumo em detrimento do próprio entendimento do indivíduo acerca do seu genótipo e as influências deste em sua vida, pois os ZZ são orientados de forma precoce sobre os riscos da DAAT e dos fatores que devem ser evitados para alcançar melhor expectativa de vida (2).

4.6 FATORES AGRAVANTES PARA PIZZ

Muitos fatores podem acelerar a redução da função pulmonar e isso pode ser medido de acordo com sua taxa de declínio (1). Em um estudo com uma amostra de 1132 pessoas com DAAT, 104 (9%) fumantes atuais, 539 (48%) ex-fumantes e 489 (43%) que nunca fumaram, foram observados de 1991 a 2016. Nestes o VEF1 foi consideravelmente maior nas pessoas que nunca fumaram, 584 pessoas (52%) foram diagnosticadas com DPOC, sendo que, destes pacientes, 355 (61%) tiveram uma ou mais exacerbações graves durante o acompanhamento. A pesquisa revelou uma queda média do VEF1 de 40mL/ano em 1.132 indivíduos com DAAT grave sem reposição regular de AAT (1). Ademais, homens, fumantes atuais, pessoas de meia-idade e pacientes com exacerbações repetidas de DPOC tiveram o declínio mais rápido do VEF1 (1). A média ajustada ΔVEF_1 foi consideravelmente maior nos fumantes atuais ao se comparar com os ex-fumantes e nunca fumantes (70 [IC 95% 56–83] vs 42 [IC 95% 36–48] e 32 [IC 95% 25–38] mL/ano), nas pessoas de meia-idade em comparação com os jovens (48 [IC 95% 41–55] vs 32 [IC 95% 18–45] mL/ano), nas pessoas com sintomas respiratórios ao se comparar com os indivíduos assintomáticos (46 [IC 95% 40–52] vs 30 [IC 95% 22–38] mL/ano), e nas pessoas com exacerbações frequentes em comparação com aquelas que tinham exacerbações infrequentes (57 [IC 95% 47–68] vs 27 [IC 95% 17–37] mL/ano) (1).

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista o grande impacto produzido pelo distúrbio hereditário da DAAT, não se pode ignorar sua influência na saúde pública e individual dos brasileiros. Com isso, é sabido que o diagnóstico precoce pode ser positivo ao guiar a classe médica na orientação de indivíduos com DAAT a evitar e/ou reduzir a exposição ao tabaco e a poluentes ambientais, que podem ser ferramentas essenciais no transcorrer da história

natural da DPOC ao limitar a carga da doença e guiar a implementação de medidas preventivas.

Embora tenhamos avançado na publicação de diretrizes para o diagnóstico e manejo da DAAT nos pacientes com DPOC, a maior parte dos casos ainda não são diagnosticados, sendo, portanto, não tratados. Esse subdiagnóstico pode ter relação com o desconhecimento médico sobre a doença, diversidade racial da população, testes diagnósticos e disponibilidade destes exames nos serviços de saúde. Dessa forma, deve ser ressaltado a importância do desenvolvimento de mais estudos sobre as ferramentas de triagem da DAAT e sua relação com a progressão do DPOC, que podem apoiar a implementação de programas eficientes e custo-efetivos para a detecção e o manejo de pacientes com DAAT no Brasil e, com isso superar o subdiagnóstico, reduzindo os malefícios do diagnóstico tardio.

REFERÊNCIAS

1. Hiller AM, Piitulainen E, Jehpsson L, Tanash H. Decline in FEV1 and hospitalized exacerbations in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 May 23;14:1075-1083. doi: 10.2147/COPD.S195847. PMID: 31213789; PMCID: PMC6536893. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6536893/>
2. Holm KE, Mannino DM, Choate R, Sandhaus RA. Genotype is associated with smoking and other key health behaviors among individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency-associated lung disease. *Respir Med*. 2018 Oct;143:48-55. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.016. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30261992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261992/>
3. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017. PMID: 29191952. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191952/>
4. Cazzola M, Stolz D, Rogliani P, Matera MG. α 1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders. *Eur Respir Rev*. 2020 Feb 12;29(155):190073. doi: 10.1183/16000617.0073-2019. PMID: 32051168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051168/>
5. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, Hogarth DK, Knight SL, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Teckman J. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016 Jun 6;3(3):668-682. doi: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182. PMID: 28848891; PMCID: PMC5556762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848891/>
6. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVCO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021 May 31;47(3):e20200380. doi: 10.36416/1806-3756/e20200380. PMID: 34076174; PMCID: PMC8332724. <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/gqcCc77Bvd4mKrMRcZDFHwN/>
7. Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL, Hersh CP, Beaty TH, Cho MH, Ziniti J, Curran-Everett D, Criner G, Hokanson JE, Brantly M, Rouhani FN, Sandhaus RA, Crapo JD, Silverman EK; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators *. Alpha-1 Antitrypsin PiMZ Genotype Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Two Racial Groups. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Aug;14(8):1280-1287. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-838OC. PMID: 28380308; PMCID: PMC5566271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28380308/>
8. Nakanishi T, Forgetta V, Handa T, Hirai T, Mooser V, Lathrop GM, Cookson WOCM, Richards JB. The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10;56(6):2001441. doi: 10.1183/13993003.01441-2020. PMID: 32675199; PMCID: PMC7726845. <https://erj.ersjournals.com/content/56/6/2001441>

9. Balbi B, Sangiorgi C, Gnemmi I, Ferrarotti I, Vallese D, Paracchini E, Delle Donne L, Corda L, Baderna P, Corsico A, Carone M, Brun P, Cappello F, Ricciardolo FL, Ruggeri P, Mumby S, Adcock IM, Caramori G, Di Stefano A. Bacterial load and inflammatory response in sputum of alpha-1 antitrypsin deficiency patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Aug 21;14:1879-1893. doi: 10.2147/COPD.S207203. PMID: 31686800; PMCID: PMC6709647.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709647/>

10. Ortega VE, Li X, O'Neal WK, Lackey L, Ampleford E, Hawkins GA, Grayeski PJ, Laederach A, Barjaktarevic I, Barr RG, Cooper C, Couper D, Han MK, Kanner RE, Kleerup EC, Martinez FJ, Paine R 3rd, Peters SP, Pirozzi C, Rennard SI, Woodruff PG, Hoffman EA, Meyers DA, Bleecker ER; NHLBI Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study (SPIROMICS). The Effects of Rare SERPINA1 Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 1;201(5):540-554. doi: 10.1164/rccm.201904-0769OC. PMID: 31661293; PMCID: PMC7047460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047460/>

11. Mostafavi B, Diaz S, Piitulainen E, Stoel BC, Wollmer P, Tanash HA. Lung function and CT lung densitometry in 37- to 39-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Nov 8;13:3689-3698. doi: 10.2147/COPD.S167497. PMID: 30510411; PMCID: PMC6231508.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6231508/>

12. Piitulainen E, Mostafavi B, Tanash HA. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37-40 years. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Feb 2;12:495-500. doi: 10.2147/COPD.S120241. PMID: 28203073; PMCID: PMC5298298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298298/>

13. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, Molloy K, Hersh C, Clarke L, Gunaratnam C, Silverman EK, Carroll TP, McElvaney NG. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 1;202(1):73-82. doi: 10.1164/rccm.202002-0262OC. PMID: 32197047; PMCID: PMC7530947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197047/>

14. Bazzan E, Tinè M, Biondini D, Benetti R, Baraldo S, Turato G, Faggioli S, Sonzogni A, Rigobello C, Rea F, Calabrese F, Foschino-Barbaro MP, Miranda E, Lomas DA, Saetta M, Cosio MG. α 1-Antitrypsin Polymerizes in Alveolar Macrophages of Smokers With and Without α 1-Antitrypsin Deficiency. *Chest*. 2018 Sep;154(3):607-616. doi: 10.1016/j.chest.2018.04.039. Epub 2018 May 12. PMID: 29763589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763589/>

15. McGrady T, Mannino DM, Malanga E, Thomashow BM, Walsh J, Sandhaus RA, Stoller JK. Characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients Reporting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the WebMD Lung Health Check Database. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015 Apr 15;2(2):141-151. doi: 10.15326/jcopdf.2.2.2015.0160. PMID: 28848838; PMCID: PMC5556968. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848838/>