



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RAQUEL MOTA BARBOSA PRATA SARAIVA

***Caracterização das Alterações Pulmonares nos Doentes com
Défice Intermédio de Alfa₁-Antitripsina***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.^a ANA FILIPA COSTA

PROF. DOUTOR CARLOS ROBALO CORDEIRO

MARÇO/2017

Caracterização das Alterações Pulmonares nos Doentes com Défice Intermédio de Alfa₁-Antitripsina

Ana Raquel Prata Saraiva¹

Dr.^a Ana Filipa Costa²

Prof. Doutor Carlos Robalo Cordeiro³

- 1) Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra
- 2) Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- 3) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço de e-mail: raquelbprata@gmail.com

Índice

Resumo/ Palavras-chave.....	iii
Abstract/ Keywords	v
Abreviaturas.....	vii
Introdução.....	1
Objetivos.....	5
Materiais e Métodos	6
Resultados.....	11
Discussão.....	17
Conclusões.....	24
Agradecimentos	25
Referências bibliográficas	26

Resumo/ Palavras-chave

Introdução: O défice intermédio de Alfa₁-antitripsina (AAT) caracteriza-se por níveis séricos de AAT > 50mg/dL em doentes com genótipos SZ, MZ, SS e MS (ou outras mutações mais raras). Apesar dos vários estudos publicados, o risco de doença pulmonar nestes doentes não se encontra bem esclarecido.

Objetivos: Com este estudo retrospectivo, pretende-se avaliar a existência de alterações pulmonares e as suas características em doentes com défice intermédio de AAT, bem como a sua relação com o nível sérico de AAT e a exposição a fatores de risco.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma análise retrospectiva dos doentes com défice intermédio de AAT, com níveis séricos de AAT > 50mg/dL e genótipo compatível, seguidos na consulta de Défice de AAT, no Serviço de Pneumologia B do CHUC-HG. Efetuou-se a caracterização clínica da população total e de cada um dos grupos genéticos (SS, MZ, SZ), avaliando-se a existência de diferenças entre eles em termos funcionais e de extensão do enfisema. Avaliaram-se ainda as diferenças em termos funcionais respiratórios e do Índice de Enfisema (IE) Total relativamente à exposição a fatores de risco, à sintomatologia e ao motivo de diagnóstico. Os dados foram analisados usando o programa SPSS[®], versão 24.00.

Resultados: A população estudada é predominantemente sintomática e diagnosticada por rastreio familiar. Na sua maioria, não possui hábitos tabágicos nem está sujeita a exposição profissional. Apenas uma pequena percentagem de doentes apresenta obstrução no Estudo Funcional Respiratório (EFR) ou IE Total > 5%. Os indivíduos caso índice apresentam maiores alterações da função respiratória e IE Total superior, comparativamente aos indivíduos diagnosticados por rastreio familiar. Quanto à sintomatologia, identificou-se pior função pulmonar em indivíduos sintomáticos, por

comparação aos assintomáticos. Verificou-se existir diferença estatisticamente significativa para o nível sérico de AAT entre os diferentes grupos genéticos mas não para os parâmetros funcionais respiratórios ou IE. Observou-se correlação desprezível entre o nível sérico de AAT e os parâmetros funcionais e IE Total.

Relativamente à exposição a fatores de risco, verificou-se que os indivíduos fumadores e ex-fumadores, bem como os indivíduos com exposição profissional, apresentam valores superiores de IE Total e mais alterações nos parâmetros funcionais respiratórios. Na análise da exposição ambiental global, verificou-se que os doentes não fumadores e sem exposição profissional apresentam melhor função pulmonar, comparativamente com os doentes com exposição a um ou a dois fatores de risco.

Conclusões: No nosso estudo, os doentes com défice intermédio de AAT são predominantemente sintomáticos e diagnosticados por rastreio familiar, sendo pequena a percentagem de indivíduos com obstrução no EFR e com IE>5%. Não há diferenças estatisticamente significativas em termos de função pulmonar ou IE Total entre os grupos genéticos definidos nem correlação das mesmas variáveis com o nível sérico de AAT. A exposição ambiental estudada - tabagismo e exposição profissional - constituiu um fator determinante para a presença de alteração da função pulmonar.

Palavras-chave: défice intermédio de alfa₁-antitripsina; doença pulmonar; índice de enfisema; função pulmonar; TC torácica, fatores de risco

Abstract/ Keywords

Introduction: Intermediate Alpha₁-antitrypsin (AAT) deficiency is defined by serum levels of AAT > 50 mg/dL in patients with SZ, MZ, SS and MS genotypes (or other rare mutations). Although several studies have been published on this subject, the risk of pulmonary disease in these patients is yet to be clarified.

Objectives: The aim of this retrospective study was to evaluate the existence of lung disease and its characteristics in patients with intermediate AAT deficiency, as well as its relation with serum levels of AAT and the exposure to risk factors.

Materials and Methods: A retrospective analysis of patients with intermediate AAT deficiency attending the AAT deficiency appointment in the Pneumology B Department at CHUC-HG with AAT serum levels > 50 mg/dL and compatible genotypes, was carried out. A clinical characterization of the whole population and of each genotype group (SS, MZ, SZ) was made. Differences between them in functional parameters and in the extent of emphysema were evaluated. The differences in respiratory function and Total Emphysema Index (EI) relatively to the exposure to risk factors, symptoms and reason for diagnosis, were also analyzed. Data was analyzed using SPSS[®], version 24.

Results: The studied population is mainly symptomatic and diagnosed through family screening. The majority of patients are non-smokers and with no occupational exposure. Only a small percentage of patients show obstruction in lung function tests (LFT) or have an Total EI > 5%. Index cases show a higher Total EI and more lung function abnormalities, compared to individuals diagnosed through family screening. In terms of symptoms, worse pulmonary function was observed in symptomatic patients, compared to asymptomatic individuals. We found differences in the AAT serum levels between

genetic groups, but no differences in LFT parameters or Total EI. There was a negligible correlation between AAT serum levels and functional parameters and Total EI.

Regarding the exposure to risk factors, smokers and ex-smokers, as well as individuals with occupational exposure, had higher Total EI and more lung function abnormalities. In the global environmental exposure, non-smokers and patients with no occupational exposure showed better pulmonary function relatively to individuals with exposure to one or two risk factors.

Conclusion: Patients with intermediate AAT deficiency are predominantly symptomatic and diagnosed through family screening, with a very low percentage of patients with obstruction on LFT and Total EI > 5%. No statistically significant differences were registered in terms of pulmonary function or Total EI between genetic groups, nor did these variables correlate with the AAT serum levels. The environmental exposure - smoking habits and occupational exposure - was a determining factor for the presence of pulmonary function abnormalities.

Keywords: intermediate alpha₁-antitrypsin deficiency; pulmonary disease; emphysema index; lung function; chest CT scan, risk factors

Abreviaturas

AAT - Alfa₁-antitripsina

CHUC-HG – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Hospital Geral

DLCO - Diffusing Capacity for Carbon Monoxide

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EFR - Estudo Funcional Respiratório

FeE - Fumadores e com Exposição Profissional

FEF 75, 50, 25 - Forced Expiratory Flow 75%, 50%, 25% of the Forced Vital Capacity

FEV1 - Forced Expiratory Volume in the 1st second

FEV1 pós-BD - FEV1% pós-broncodilatador

FEV1 pré-BD - FEV1% pré-broncodilatador

FMUC – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

FouE - Fumadores ou com Exposição Profissional

FRC - Functional Residual Capacity

FVC - Forced Vital Capacity

IE Total - Índice de Enfisema Total

KCO - Carbon Monoxide Transfer Coefficient

Multiplex- PCR – Multiplex Polymerase Chain Reaction

NF/NE - Não Fumadores e sem Exposição Profissional

RFLP - Restriction Fragment Length Polymorphism

RV - Residual Volume

SEPAR - Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TC - Tomografia Computorizada

TLC - Total Lung Capacity

UH - Unidades Hounsfield

Introdução

A alfa₁-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína de fase aguda de 52KD codificada pelo gene *SERPINA1*, localizado no braço longo no cromossoma 14 na posição 32.1¹. Encontra-se no plasma com um valor normal de 120-200 mg/dL (medido por nefelometria)². Esta é maioritariamente sintetizada por hepatócitos, mas também por macrófagos e células epiteliais pulmonares. A sua principal função prende-se com a inibição de proteases, com especial efeito inibitório na elastase neutrofílica. Assim, a ação anti-elastolítica da AAT constitui a principal proteção dos pulmões, impedindo a ocorrência de dano tecidual e, conseqüentemente, de enfisema¹.

Uma vez que a AAT é uma proteína muito sujeita a pleomorfismos, existem quatro variantes que foram classificadas segundo o sistema de *protease inhibitor*, definido por focalização isoelétrica: (i) Normal: alelo M com níveis plasmáticos e função normais (ii) Deficiência: alelos Z e S caracterizados por níveis plasmáticos inferiores a 104mg/dL (aproximadamente 30% do normal) (iii) Null: alelo Q0 com níveis indetetáveis de AAT no plasma (iv) Disfuncional: alelos Pittsburgh e F, caracterizado por níveis séricos normais mas função reduzida^{2,3}.

O défice de AAT, descrito pela primeira vez por Erikson e Laurell em 1963¹, apesar de considerado raro, é o distúrbio genético potencialmente mortal, mais frequente na idade adulta⁴. Quanto à epidemiologia, o défice de AAT está maioritariamente presente em descendentes de europeus caucasianos. A frequência é de cerca de 1 em 2000 e 1 em 7000, na Europa e na América do Norte, respetivamente⁵. Considera-se uma variabilidade regional significativa, sendo o alelo Z muito frequente na Suécia (frequência

genética=0,026) e o alelo S mais frequente na Península Ibérica (frequência genética>0,1400)¹.

Quanto à fisiopatologia, o défice de AAT caracteriza-se por um desequilíbrio na relação funcional entre protease e antiprotease, resultando num excesso de ação da elastase neutrofílica sem inibição, com consequente degradação da elastina e dos componentes da matriz extracelular do trato respiratório. Os pulmões ficam, assim, sujeitos a fatores nocivos como tabaco, infeções e poluentes. O resultado é o desenvolvimento de enfisema e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)⁵.

O défice severo de AAT está presente em indivíduos que herdaram dois alelos deficientes da proteína AAT e apresentam valores plasmáticos de AAT inferiores a 50mg/dL². Revelam um risco superior a um indivíduo saudável de desenvolver patologia pulmonar, sendo o fenótipo ZZ o mais frequente⁶. Para indivíduos heterozigotos, o risco de desenvolver enfisema não se encontra bem esclarecido⁷. Deste modo, definiu-se um limiar protetor 50 mg/dL de AAT plasmático, abaixo do qual a proteção pulmonar contra agentes nocivos não é suficiente⁸. O nível plasmático de AAT de um indivíduo ser superior ou inferior ao limiar protetor 50 mg/dL configura um fator decisivo para o risco do mesmo vir a desenvolver patologia pulmonar. De facto, tem grande importância, uma vez que o limiar de proteção não é meramente teórico mas, em simultâneo, uma indicação para o início da terapia de substituição com AAT⁸.

O défice intermédio de AAT define-se pela presença de alelos deficientes e níveis séricos de AAT acima dos 50mg/dL, relacionando-se com os genótipos SZ, MZ, SS e MS bem como com outras mutações mais raras (MMw, MNull, MMmalton, etc). Segundo a normativa espanhola da *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*, os valores de AAT séricos para estes genótipos são: SZ= 45-80mg/dL; MZ= 66-120mg/dL; SS=70-105 mg/dL; MS=100-180mg/dL⁴. Assim, engloba um grupo muito

heterogéneo de doentes com valores séricos de AAT que variam entre 50mg/dL e valores normais.

No défice intermédio de AAT, a relação entre os genótipos e o desenvolvimento de patologia pulmonar não se encontra bem esclarecida. Sabe-se que o limiar protetor de dano pulmonar é 50 mg/dL, sendo, nestes casos, o risco de enfisema inversamente proporcional ao nível plasmático de AAT. Os valores de AAT acima deste *cut-off* incluem-se numa área intermédia do défice de AAT, no qual não existe correlação entre o risco de desenvolvimento da doença pulmonar e o nível sérico de AAT⁹.

Atualmente, os intervalos do nível sérico de AAT dos diferentes genótipos revelam sobreposições e imprecisões conceptuais⁹. Na ausência de valores de referência definitivos para cada genótipo do défice intermédio, torna-se difícil o cálculo do risco para o desenvolvimento de enfisema e DPOC, bem como a decisão de início de terapêutica de reposição.

O défice de AAT configura um excelente exemplo de como pode existir uma forte interação entre o fenótipo e o ambiente, isto é, além do contributo genético para a manifestação clínica, a exposição ambiental é determinante para a sua evolução e progressão, alterando os níveis de risco para o desenvolvimento de alterações pulmonares diferentes da genética *per se*. Em particular, o tabagismo, as infeções respiratórias e a exposição ocupacional/ambiental emergem como os fatores mais preponderantes⁸. A notoriedade desta interação releva do facto de, no défice de AAT, a proteína se encontrar alterada ou em quantidades reduzidas no plasma, tornando-se mais vulnerável à oxidação por parte do fumo do tabaco e partículas ambientais que contribuem para a inativação da AAT existente. Esta condição diminui drasticamente a capacidade de defesa pulmonar e aumenta o risco de desenvolvimento de enfisema¹.

A *Canadian Thoracic Society*, na sua *Clinical Practice Guideline*, afirma que o risco de desenvolvimento de doença clinicamente significativa aumenta marcadamente quando estão presentes influências exógenas: tabagismo e exposição ocupacional/ambiental⁸. No entanto, apesar de parecer existir uma interação forte entre fatores endógenos e exógenos, os resultados dos estudos no défice intermédio de AAT têm sido incoerentes. Daqui decorre a necessidade de uma investigação detalhada e aprofundada do tema.

Os doentes apresentam-se maioritariamente com dispneia para esforço, sibilância na presença e ausência de infeções respiratórias, expetoração e tosse crónica¹⁰, entre a 3^a e 4^a décadas de vida, em indivíduos com história de tabagismo^{2,3,5}, e um pouco mais tarde em indivíduos sem exposição a fatores de risco.

Classicamente, a avaliação de indivíduos com défice de AAT consiste no estudo funcional respiratório, incluindo espirometria, volumes pulmonares, gasimetria e capacidade de difusão de monóxido de carbono², sendo FEV₁, FEV₁/FVC e DLCO os parâmetros que mais se correlacionam com a presença de enfisema em indivíduos com défice de AAT¹¹.

A tomografia computadorizada de alta resolução constitui o método mais sensível para a deteção e quantificação de enfisema pulmonar^{3,12}. O desenvolvimento avançado da TC justifica a sua recomendação como estudo de imagem de eleição para o estudo longitudinal da progressão do enfisema em indivíduos com défice de AAT¹³. O padrão característico é o enfisema panlobular predominante nos lobos inferiores^{3,10}.

Objetivos

Com este estudo retrospectivo, pretende-se avaliar a existência de alterações pulmonares e as suas características em indivíduos com défice intermédio de AAT, bem como a sua relação com o genótipo, nível sérico de AAT e exposição a fatores de risco. Para tal, foi elaborada uma base de dados com parâmetros sociodemográficos, clínicos, laboratoriais, funcionais e imagiológicos dos doentes com défice intermédio de AAT seguidos na consulta de Défice de AAT no Serviço de Pneumologia B do CHUC-HG.

Materiais e Métodos

A realização do trabalho cumpriu todos os princípios éticos estabelecidos pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), tendo sido garantido o respeito dos mesmos pela orientadora da Tese de Mestrado.

Desenho do estudo

Este estudo consiste numa análise retrospectiva dos doentes com défice intermédio de AAT, seguidos na consulta de Défice de AAT no Serviço de Pneumologia B do CHUC-HG entre 2007 e 2016, com níveis séricos de AAT > 50 mg/dL e genótipo compatível. Excluíram-se os indivíduos com ausência de dados clínicos/demográficos e funcionais respiratórios. Foram recolhidos dados clínicos (demográficos e história clínica), laboratoriais (genótipo e nível sérico de AAT), funcionais (parâmetros de função pulmonar) e radiológicos (radiografia e tomografia computadorizada com quantificação do Índice de Enfisema Total).

Para avaliar a relação entre o genótipo e o nível sérico de AAT e as alterações pulmonares, dividiu-se a população total de doentes em 3 grupos de acordo com o genótipo: Grupo 1) MS e SS; Grupo 2) MZ, MMmalton, MMpa, MMw e MQ0; Grupo 3) MwS, SMmalton e SZ. Procedeu-se à caracterização clínica da população total e de cada um dos grupos genéticos, avaliando a existência de diferenças funcionais e no Índice de Enfisema (IE) Total. Da mesma forma, compararam-se os parâmetros funcionais e IE Total entre os doentes sintomáticos e assintomáticos, e entre casos índice e casos de rastreio familiar.

Para avaliar a influência dos fatores de risco no desenvolvimento de enfisema pulmonar, compararam-se as diferenças nos parâmetros funcionais e IE Total entre doentes

fumadores e não fumadores e entre doentes com exposição profissional e sem exposição profissional. Para determinar a exposição global a fatores de risco, compararam-se os doentes não fumadores e sem exposição profissional (NF/NE) com doentes fumadores ou com exposição profissional (FouE) e com doentes fumadores e com exposição profissional (FeE).

Dados clínicos e demográficos

Os dados clínicos e demográficos foram recolhidos a partir da consulta dos processos clínicos disponibilizados pelo Serviço de Pneumologia B do CHUC-HG.

Análise quantitativa de AAT e fenotipagem

As concentrações séricas de AAT de todos os indivíduos foram medidas através de nefelometria no Laboratório de Patologia Clínica do CHUC-HG (valor referência do laboratório 90-220 mg/dL).

A avaliação do fenótipo teve lugar no IPATIMUP – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto. A fenotipagem de AAT realizou-se em amostras de plasma mediante a separação por focagem isoeletrica em gradiente imobilizado de pH, no intervalo de 4,46 a 4,96 e na presença de amostras de controlo de fenótipo conhecido. A proteína visualizou-se por coloração geral de proteínas. Em casos de homozigotia na fenotipagem da proteína (Z, S, M), procedeu-se à despistagem de alelos raros, mediante uma técnica de Multiplex-PCR combinada com RFLP, que permitiu avaliar a homozigotia para o alelo S e para o alelo Z, bem como detetar heterozigotia para o alelo Mmalton e para o alelo Q0ourém. A identificação de outros alelos raros ocorreu por

sequenciação de DNA de toda a região transcrita do gene da AAT (SERPINA1) sempre que se justificou.

Estudo Funcional Respiratório (EFR)

A função pulmonar foi avaliada no Laboratório de Fisiopatologia do Serviço de Pneumologia B do CHUC-HG, de acordo com os critérios da *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*^{14,15,16}. Os doentes foram submetidos a espirometria com medição do FEV1, FVC e FEV1/FVC, FEF 75, 50 e 25 e sujeitos a prova de broncodilatação com 400 µg de salbutamol, se apresentassem padrão obstrutivo¹⁴. Pelo método de diluição do hélio ou do washout do azoto, mediu-se TLC, RV e FRC¹⁵. Adicionalmente, procedeu-se à medição da DLCO e KCO¹⁶.

Radiografia torácica

A avaliação radiográfica ocorreu no Serviço de Radiologia do CHUC-HG, com incidência pósterio-anterior, de acordo com as normas em vigor no serviço. Utilizou-se a radiografia torácica para avaliação da presença de enfisema e bronquiectasias.

Tomografia Computorizada (TC)

A TC foi realizada no Serviço de Radiologia do CHUC-HG com um equipamento de tomografia computadorizada da marca Philips® Brilliance 16 Power (Philips Medical Systems) com os seguintes parâmetros tomográficos: colimação = 16 × 1,5 mm, tempo de rotação do tubo = 0,5 seg e pitch = 0,9. A dose de radiação selecionada foi de 120 kV e 200 mAs. As imagens foram reconstruídas para imagens axiais contíguas de 3,0 mm

com um incremento de 3,0 mm. A TC foi realizada no sentido crânio-caudal, com os doentes em apneia inspiratória no final de um esforço inspiratório máximo. O tomógrafo foi calibrado periodicamente de acordo com as recomendações do fabricante. Os dados brutos foram incluídos numa escala com valores variáveis entre -600 UH a 1600 UH. Todos os exames foram efetuados sem injeção de contraste endovenoso. Procedeu-se à seleção de uma matriz de dados de 512 × 512. Não foi utilizada espirometria para controlar os volumes pulmonares.

O enfisema pulmonar foi quantificado por meio de densitovolumetria pulmonar por TC, uma técnica de pós-processamento de imagem. Utilizou-se o *software* Extended Brilliance Workspace[®] Aplicativo Lung Emphysema (Philips Medical Systems), que reconhece automaticamente os pulmões e elimina qualquer estrutura com coeficiente de atenuação maior que -400 UH. Após a segmentação automática, o programa calcula o volume pulmonar total, os volumes de enfisema e a densidade pulmonar média. Foi selecionado um limiar entre pulmão normal e pulmão enfisematoso de -950 UH. O IE Total foi, então, calculado dividindo-se o volume pulmonar total pelo volume pulmonar com densidade inferior de -950 UH.

Análise estatística

A análise estatística descritiva e inferencial dos dados obtidos foi processada no Software Statistical Package for the Social Sciences[®] (SPSS[®], versão 24.00). Os testes estatísticos foram avaliados ao nível de significância de 5%.

Para comparar as variáveis qualitativas Tabagismo, Exposição Profissional, Sintomas e Motivo de Diagnóstico com as variáveis quantitativas Nível sérico de AAT, Índice de Enfisema Total (IE Total), FVC%, FEV1% pré-BD, FEV1/FVC, FEV1% pós-BD,

FEF25%, FEF50%, FEF75%, TLC%, FRC%, RV%, DLCO% e KCO% utilizaram-se o teste *T-Student* para amostras independentes para as variáveis com distribuição normal e o teste *Mann-Whitney U* para as variáveis que não seguem a distribuição normal.

Para a comparação das mesmas variáveis quantitativas entre os grupos genéticos e entre os grupos de exposição ambiental definidos anteriormente utilizou-se o teste ANOVA para variáveis que seguem distribuição normal e o teste *Kruskal-Wallis* para variáveis que não seguem distribuição normal.

Para avaliação da correlação entre nível sérico de AAT e as restantes variáveis quantitativas e entre a idade e as mesmas variáveis, determinou-se o coeficiente de *Pearson* para variáveis que seguem distribuição normal e o coeficiente de *Spearman* para variáveis que não seguem uma distribuição normal.

Resultados

Incluíram-se 104 doentes pertencentes a diferentes grupos genéticos. Os doentes foram agrupados em três grupos de acordo com o genótipo (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos genótipos dos doentes do estudo

Grupo 1 n=32 (30,8%)		Grupo 2 n=64 (61,5%)		Grupo 3 n=8 (7,7%)	
MS	27 (26,0%)	MZ	34 (32,7%)	SZ	6 (5,9%)
SS	5 (4,8%)	MQ0	25 (24,0%)	MwS	1 (0,9%)
		MMmalton	3 (3,0%)	SMmalton	1 (0,9%)
		MMpa	1 (0,9%)		
		MMw	1 (0,9%)		

Valores apresentados como n (%).

Na Tabela 2 apresentam-se as características demográficas e clínicas da população total e de cada um dos grupos genéticos.

Tabela 2 – Características demográficas e clínicas da população total e de cada um dos grupos genéticos

	População Total n=104	Grupo 1 n=32	Grupo 2 n=64	Grupo 3 n=8
<i>Idade (média ±DP; mín-max)</i>	48,0±19,2 (14-89)	51,6±17,5 (25-86)	45,7±20,1 (14-89)	53,4±16,3 (21-74)
<i>Sexo (masculino) n (%)</i>	60 (57,7%)	22 (68,8%)	36 (56,3%)	2 (25,0%)
<i>Hábitos Tabágicos</i>				
<i>Fumadores n (%)</i>	14 (13,5%)	6 (18,8%)	8 (12,5%)	0 (0%)
<i>Ex-Fumadores n (%)</i>	14 (13,5%)	6 (18,8%)	7 (10,9%)	1 (12,5%)
<i>Não Fumadores n (%)</i>	76 (73,0%)	20 (62,5%)	49 (76,6%)	7 (87,5%)
<i>Carga Tabágica (UMA) (média)</i>	17,2	20,5	14,5	35
<i>Exposição Profissional</i>				
<i>Com Exposição n (%)</i>	35 (33,7%)	14 (43,8%)	20 (31,3%)	1 (12,5%)
<i>Sem Exposição n (%)</i>	69 (66,3%)	18 (56,3%)	44 (68,8%)	7 (87,5%)
<i>Motivo de Diagnóstico</i>				
<i>Caso Índice n (%)</i>	32 (30,8%)	11 (34,4%)	15 (23,4%)	6 (75,0%)
<i>Rastreio Familiar n (%)</i>	72 (69,2%)	21 (65,6%)	49 (76,6%)	2 (25,0%)
<i>Sintomas</i>				
<i>Sintomáticos n (%)</i>	60 (57,7%)	21 (65,6%)	32 (50%)	7 (87,5%)
<i>Dispneia n (%)</i>	51 (49,0%)	19 (59,4%)	26 (40,6%)	6 (75,0%)
<i>Tosse n (%)</i>	34 (32,7%)	13 (40,6%)	17 (26,6%)	4 (50,0%)
<i>Expetoração n (%)</i>	23 (22,1%)	9 (28,1%)	11 (17,2%)	3 (37,5%)
<i>Pieira n (%)</i>	6 (5,8%)	3 (9,4%)	3 (4,7%)	0 (0%)

As exposições profissionais de risco presentes na população estudada incluíram: pó de pedras (13), pó de madeira (11), partículas de ferro (3), fibra têxtil (3), químicos/ amianto (3) e vidros (2).

Quanto ao estudo de imagem das alterações pulmonares, 60,6% (n=63) doentes realizaram radiografia torácica, existindo sinais de enfisema em 12,7% (n=8) e bronquiectasias em 11,1% (n=7). A avaliação por TC foi realizada a 46,2% (n=48) dos doentes, verificando-se que 45,8% (n=22) tinham enfisema: 45,5% (n=10) de predomínio nos lobos superiores, 31,8 % (n=7) nos lobos inferiores e 13,6% (n=3) de distribuição apico-caudal, sendo que os restantes 5 doentes não estavam caracterizados. Quanto à caracterização do tipo de enfisema, identificaram-se 27,3% (n=6) doentes com enfisema paraseptal, 50,0% (n=11) doentes com enfisema centrilobular e 4,5% (n=1) com enfisema panlobular, sendo que os restantes 10 doentes não foram classificados. Dos indivíduos com TC realizada, apenas 8,3% (n=4) tinham bronquiectasias.

A Tabela 3 apresenta o nível sérico de AAT, os parâmetros funcionais respiratórios e o IE Total da população total e dos diferentes grupos genéticos.

Tabela 3 – Nível sérico de AAT, parâmetros funcionais respiratórios e IE Total da população total e dos grupos genéticos

	População total n=104	Grupo 1 n=32	Grupo 2 n=64	Grupo 3 n=8	p
AAT (mg/dL)	89,0±20,0	103,0±20,0	84,0±14,8	72,0±18,5	<0,001* <0,001†
IE Total%	3,3±6,5	6,1±9,9	1,8±3,9	5,6±7,9	0,152
FVC%	106,1±20,2	105,2±20,0	108,0±8,8	93,2±29,0	0,145
FEV1% pré-BD	98,0±24,8	92,9±26,3	101,9±1,7	87,4±37,0	0,34
FEV1/FVC	76,6±12,9	72,2±15,2	78,9±10,7	75,5±16,5	0,119
FEV1% pós-BD	83,5±27,4	77,5±26,6	90,7±26,0	70,9±32,6	0,187
FEF 25%	76,1±34,1	70,6±31,6	81,3±32,8	59,5±47,7	0,127
FEF50%	81,5±35,8	74,0±37,4	85,9±31,7	76,5±55,7	0,285
FEF75%	80,6±41,4	69,4±42,9	86,7±40,0	76,0±45,8	0,147
TLC%	101,7±13,7	99,5±12,0	103,3±14,1	98,4±15,8	0,337
FRC%	105,6±77,3	120,1±128,1	98,7±30,8	97,7±32,3	0,641
RV%	97,8±31,0	93,0±23,9	98,8±31,6	108,8±48,4	0,775
DLCO%	89,0±22,8	87,6±22,0	86,7±23,8	88,6±20,5	0,083
KCO%	83,0±19,0	81,1±20,6	83,5±18,9	88,2±12,0	0,423

Valores apresentados como média±desvio-padrão. *Grupo 1 vs Grupo 3 † Grupo 1 vs Grupo 2

Na população total, verificou-se a existência de 18,3% (n=19) indivíduos com obstrução (FEV1/FVC<70%) e apenas 36,8% (n=7) indivíduos apresentavam reversibilidade após prova de broncodilatação com 400 µg de salbutamol. Apenas 46,2% (n=48) tinham TC de quantificação de enfisema, e desses doentes apenas 14,6% (n=7) apresentavam IE Total>5%. No grupo 1, 34,4% (n=11) de indivíduos apresentaram obstrução, sendo que apenas 18,2% (n=2) apresentam reversibilidade; no grupo 2, 9,4% (n=6) apresentaram obstrução, 16,7% (n=1) com reversibilidade; e no grupo 3, 25% (n=2) apresentaram obstrução, 50% (n=1) dos quais com reversibilidade.

Detetou-se diferença estatisticamente significativa para o nível de AAT ($p<0,001$) entre os diferentes grupos genéticos. Testes *post hoc* indicaram diferenças estatisticamente significativas entre doentes do Grupo 1 e Grupo 3 ($p<0,001$) e entre o Grupo 1 e Grupo 2 ($p<0,001$). Porém, não houve diferenças significativas entre doentes do Grupo 2 e Grupo 3 ($p=0,218$).

A investigação da correlação entre o nível sérico de AAT e os parâmetros funcionais e IE Total verificou existir correlação negativa e fraca entre nível sérico de AAT e DLCO% ($\rho = -0,297$, $p=0,005$) e entre nível sérico de AAT e KCO% ($\rho = -0,265$, $p=0,015$). No que toca às restantes variáveis quantitativas, não se observou correlação estatisticamente significativa.

Avaliou-se a correlação entre a progressão da idade com os parâmetros em estudo e observou-se a existência de correlação estatisticamente significativa com as variáveis FEV1/FVC ($\rho = -0,629$, $p<0,001$), FEF 75% ($r = -0,495$, $p<0,001$), IE Total ($\rho = 0,427$, $p=0,008$), FEF 50% ($r = -0,421$, $p<0,001$), FEF 25% ($r = -0,310$, $p=0,002$), DLCO% ($r = -0,212$, $p=0,038$) e FEV1% pré-BD ($r = -0,210$, $p=0,032$). Para as restantes variáveis quantitativas, não se detetou correlação estatisticamente significativa.

Para a população estudada, compararam-se os parâmetros analíticos, funcionais e IE Total entre doentes assintomáticos (42,3%) e sintomáticos (57,7%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação do nível sérico de AAT, parâmetros funcionais e IE Total entre doentes assintomáticos e sintomáticos

	Assintomáticos n=44	Sintomáticos n=60	p
AAT (mg/dL)	88,0±18,0	90,0±21,0	0,875
IE Total%	1,6±3,6	4,1±7,5	0,511
FVC%	106,8±17,5	104,8±22,9	0,676
FEV1% pré-BD	92,2±15,6	76,9±27,7	0,095
FEV1/FVC	76,1±5,1	63,7±14,5	<0,001
FEV1% pós-BD	96,1±18,1	80,4±28,6	0,127
FEF 25%	91,0±25,7	65,8±35,6	0,016
FEF50%	97,2±26,3	69,4±37,9	0,003
FEF75%	97,2±35,5	67,7±41,9	0,082
TLC%	100,6±14,3	101,9±13,0	0,589
FRC%	99,2±31,4	110,2±98,0	0,945
RV%	94,0±24,3	99,0±35,2	0,737
DLCO%	89,6±15,6	85,4±24,8	0,03
KCO%	85,7±15,5	81,3±20,9	0,111

Valores apresentados como média±desvio-padrão.

Compararam-se doentes diagnosticados por rastreio familiar (69,2%) e doentes caso índice (30,8%) no que diz respeito ao nível sérico de AAT, IE Total e parâmetros funcionais respiratórios (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação dos parâmetros funcionais e IE Total entre doentes diagnosticados por rastreio familiar e doentes caso índice

	Rastreio familiar n=72	Caso índice n=32	p
AAT (mg/dL)	91,0±20,0	84,0±17,0	0,077
IE Total%	0,8±1,7	6,5±8,9	0,001
FVC%	107,8±15,8	101,1±28,1	<0,001
FEV1% pré-BD	91,0±18,6	67,0±28,5	0,04
FEV1/FVC	71,7±11,0	59,6±14,8	<0,001
FEV1% pós-BD	95,2±19,7	69,9±29,2	0,015
FEF 25%	83,2±29,6	61,1±38,6	0,016
FEF50%	88,8±29,3	63,9±43,6	0,001
FEF75%	87,9±38,4	62,6±44,3	0,007
TLC%	101,5±13,3	101,1±14,1	0,753
FRC%	98,3±27,8	120,8±129,4	0,773
RV%	94,6±28,3	101,8±36,1	0,538
DLCO%	88,0±19,8	85,3±25,4	0,498
KCO%	83,1±18,4	83,0±20,6	0,875

Valores apresentados como média±desvio-padrão.

Avaliou-se, ainda, a existência de diferenças nos parâmetros funcionais e IE Total entre indivíduos não fumadores (73%) e fumadores ou ex-fumadores (27%) e entre indivíduos sem exposição profissional (66,3%) e com exposição profissional (33,7%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros funcionais e IE Total entre não fumadores e fumadores/ex-fumadores e entre indivíduos sem e com exposição profissional

	Não fumador n=76	Fumador/ Ex-fumador n=28	p	Sem exposição profissional n=69	Com exposição profissional n=35	p
IE Total%	2,5±7,1	4,6±5,3	0,033	3,5±5,4	3,0±7,8	0,39
FVC%	109,7±18,6	94,9±22,6	0,073	107,2±21,6	102,8±19,2	0,248
FEV1% pré-BD	91,3±19,9	61,9±25,6	0,001	82,0±26,7	77,7±26,5	0,005
FEV1/FVC	72,1±9,8	56,7±14,9	0,006	69,2±12,1	62,9±15,6	0,004
FEV1% pós-BD	95,6±21,6	64,5±25,0	0,176	85,3±26,8	81,6±28,6	0,754
FEF 25%	81,1±32,5	63,3±35,5	0,439	81,3±33,7	66,5±33,3	0,028
FEF50%	88,4±32,0	61,4±39,6	0,019	88,1±34,9	67,3±35,3	0,498
FEF75%	87,1±37,2	60,9±47,8	0,02	86,8±42,1	66,9±38,8	0,744
TLC%	101,9±13,4	100,0±14,0	0,795	102,0±13,9	100,2±12,9	0,664
FRC%	105,0±88,6	107,3±34,5	0,124	111,7±94,0	94,7±27,8	0,296
RV%	92,2±27,3	109,5±36,9	0,044	98,5±29,9	94,1±33,3	0,207
DLCO%	91,1±20,6	77,4±21,6	0,531	89,2±19,8	83,7±24,3	0,306
KCO%	85,2±18,0	77,7±20,7	0,896	84,3±17,1	81,0±21,8	0,204

Valores apresentados como média±desvio-padrão.

Para aferir a exposição global a fatores de risco compararam-se os parâmetros entre os grupos: não fumadores e sem exposição profissional (NF/NE), fumadores ou com exposição profissional (FouE) e fumadores e com exposição profissional (FeE) (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação dos parâmetros funcionais e IE Total entre doentes sem exposição a fatores de risco, com exposição a um ou dois fatores de risco

	NF/NE n=57	FouE n=31	FeE n=16	p
<i>IE Total%</i>	1,9±4,1	7,6±10,5	4,2±3,7	0,39
<i>FVC%</i>	110,1±18,4	99,8±25,0	98,3±19,7	0,036*
<i>FEV1% pré-BD</i>	106,1±18,3	81,5±26,12	68,0±25,4	<0,001* ; 0,037†
<i>FEV1/FVC</i>	81,2±7,7	66,9±15,4	54,7±17,6	<0,001* ; 0,016†
<i>FEV1% pós-BD</i>	95,6±19,6	86,9±27,2	71,7±18,2	0,033*
<i>FEF 25%</i>	85,2±30,7	50,7±25,8	57,0±30,0	0,056*
<i>FEF50%</i>	92,5±30,3	50,9±24,5	30,7±22,4	<0,001* ; 0,059†
<i>FEF75%</i>	90,8±37,9	54,5±29,8	16,3±7,2	0,003*
<i>TLC%</i>	102,6±14,1	101,3±11,6	94,7±18,5	0,713
<i>FRC%</i>	110,9±102,0	108,1±32,6	93,3±34,4	0,764
<i>RV%</i>	96,4±26,3	104,5±52,2	100,3±28,1	0,539
<i>DLCO%</i>	94,2±20,1	78,1±21,7	81,0±15,9	0,047*
<i>KCO%</i>	85,5±17,3	77,8±18,9	74,6±25,8	0,257

Valores apresentados como média±desvio-padrão. *NF/NE vs FeE; † NF/NE vs FouE

Discussão

A população em estudo é relativamente jovem, com média de 48 anos de idade e é composta na sua maioria por homens (57,7%). Os genótipos mais frequentes são MZ (33,0%) e MS (25,9%), o que está de acordo com a literatura, uma vez que os alelos Z e S são os mais frequentes na população¹⁷. No nosso estudo, identificam-se muitos portadores da mutação rara Null (MQ0-24%), uma vez que a partir do momento do diagnóstico do primeiro doente como caso índice da mutação Q0ourém, o Serviço de Pneumologia do CHUC – HG desenvolveu um plano de rastreio familiar exaustivo de todos os seus familiares, justificando o peso relativo considerável deste alelo na nossa amostra.

A população estudada, na sua maioria, não possui hábitos tabágicos nem está sujeita a exposição profissional. Apenas 33,7% indivíduos estão submetidos a exposição profissional de risco pulmonar, manifestando grande variedade, com predomínio de exposição a pós de pedras e pós de madeira. Apenas 27% indivíduos referem ter hábitos tabágicos, atualmente ou no passado, sendo a média da carga tabágica dos fumadores/ex-fumadores de 17,2 UMA.

Há predomínio de indivíduos diagnosticados por rastreio familiar (69,2%). A população é maioritariamente sintomática (57,7%), sendo o sintoma mais prevalente a dispneia de esforço (49,0%). A associação de uma população maioritariamente sintomática com diagnóstico realizado por rastreio familiar pode relacionar-se com o facto de os doentes se dirigirem tardiamente aos Serviços de Saúde ou de os sintomas serem atribuídos a outras patologias, erradamente diagnosticadas, traduzindo um baixo índice de diagnóstico de défice de AAT. Este processo contribui para o atraso do diagnóstico do défice de AAT, em cerca de 7 anos, como descrito na literatura¹⁰, com consulta por vários médicos antes

do diagnóstico final ser estabelecido. Estes dados reforçam a importância do rastreio dos familiares após o diagnóstico de um caso índice.

Por outro lado, apesar de ser predominantemente sintomática, a população não tem na sua maioria hábitos tabágicos (73,0%) ou exposição profissional (66,3%). Quanto a esta associação, é admissível inferir uma possível “seleção natural” conducente à abstenção de hábitos tabágicos e outras exposições inalatórias por parte de indivíduos sintomáticos, aos quais o tabagismo e a exposição inalatória provoca maior desconforto respiratório, à semelhança do estudo coorte prospetivo desenvolvido por Mehta *et al.*. Estes autores colocam a hipótese de indivíduos MZ selecionarem profissões com menor exposição profissional respiratória, por estas serem irritativas para o seu trato respiratório¹⁸.

Na literatura, é referido como enfisema característico para o défice de AAT, o padrão panlobular, afetando predominantemente os lobos inferiores. Na presente população, o enfisema revela ser, na sua maioria, centrilobular (50,0%) e com predomínio nos lobos superiores (31,8%).

No nosso estudo, 6,7% (n=7) dos doentes apresentam IE Total superior a 5%. Destes doentes, 71,4% (n=5) exibem FEV1/FVC <70%, com valores compreendidos entre 35%-63,57%. Os restantes doentes com IE Total >5%, manifestam valores de FEV1/FVC muito próximos ao limiar (74% e 79,19%), indicando que a maior parte dos doentes com enfisema superior a 5% possui um padrão respiratório obstrutivo.

No que diz respeito aos sintomas, observa-se diferença estaticamente significativa entre doentes sintomáticos e assintomáticos para a DLCO e FEV1/FVC, que são os parâmetros funcionais mais relacionados com a dispneia¹⁹. Tal parece estar de acordo com a descrição da população, uma vez que a dispneia é o sintoma predominante na nossa amostra. A DLCO constitui um bom avaliador do declínio da função pulmonar²⁰, e é comumente

usado como indicador de alterações enfisematosas precoces. A associação do DLCO à tomografia computadorizada com medição do IE Total, constitui o método mais sensível para avaliação das anormalidades pulmonares no défice intermédio de AAT²⁰.

A análise das diferenças entre casos diagnosticados como caso índice ou como rastreio familiar mostrou que os casos índice revelam maiores alterações da função respiratória e IE Total superior, comparativamente aos indivíduos de rastreio familiar. Uma vez que os indivíduos caso índice foram todos diagnosticados por serem sintomáticos, é natural que a sua função respiratória esteja mais debilitada.

Genótipo e nível sérico de AAT

Atualmente, aceitam-se definitivamente os genótipos ZZ e SZ como fator de risco para obstrução das vias aéreas e declínio acelerado da função pulmonar, em particular entre fumadores¹⁷. Quanto a portadores do alelo Z heterozigóticos (MZ), conclui-se que a presença apenas de um alelo Z poderá ser suficiente para acelerar o processo de declínio da função pulmonar, em populações sujeitas a valores elevados de inflamação¹⁷. Também Silverman refere um risco superior de desenvolvimento de enfisema em indivíduos MZ após exposição moderada ao fumo do tabaco²¹. Molloy *et al.* referem maior suscetibilidade de indivíduos MZ ao efeito da exposição ao fumo do tabaco. Relativamente ao alelo S, a controvérsia mantém-se. É comum não ser considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de doença pulmonar²². No entanto, foi reportada uma pequena diferença estatisticamente significativa para o desenvolvimento de doença pulmonar em MS heterozigóticos²². Quanto aos alelos Q0, por serem raros, são pouco estudados na literatura. No entanto, parecem ter risco semelhante aos indivíduos MZ.

Na nossa população, estão presentes indivíduos com níveis séricos de AAT distintos que, após agrupamento de acordo com o genótipo, possuem valores semelhantes aos valores de referência da *SEPAR*, anteriormente referidos⁴. No nosso estudo obtivemos os seguintes valores: no Grupo 1, correspondente aos genótipos MS e SS, de 83-123 mg/dL; no Grupo 2, correspondente aos genótipos MZ, MQ0, MMmalton, MMpa e MMw, de 69,2-98,8 mg/dL e no Grupo 3, correspondente aos genótipos SZ, MwS e SMmalton, de 53,5-90,5 mg/dL.

Os doentes pertencentes ao Grupo 3 (SZ, MwS e SMmalton) podem apresentar valores próximos do limiar protetor de 50mg/dL de AAT plasmático, assemelhando-se ao genótipo ZZ, pertencente ao défice severo de AAT.

Apesar da divisão em três grupos de acordo com o genótipo, os valores de nível sérico de AAT sobrepõem-se, em particular, entre o Grupo 1 e 2 e o Grupo 2 e 3. No entanto, existe diferença estatisticamente significativa para o nível sérico de AAT entre os respetivos grupos. A comparação entre os 3 grupos não evidencia diferenças significativas no que diz respeito à função pulmonar nem ao IE Total. Também a correlação entre o nível sérico de AAT e as alterações pulmonares foi desprezível. Estes resultados sugerem que o nível sérico de AAT não é determinante para o risco de alterações da função pulmonar em doentes com défice intermédio de AAT. Assim, admite-se que no défice intermédio de AAT, o risco de doença pulmonar não está relacionado com o nível sérico de AAT nem com o genótipo.

Exposição a fatores de risco

Quanto à comparação dos doentes no que diz respeito ao tabagismo, verificámos que os doentes fumadores e ex-fumadores apresentavam valores superiores de IE Total e mais

alterações nos parâmetros funcionais respiratórios (FEV1% pré-BD, FEV1/FVC, FEF50%, FEF75%, RV%), sendo que 50,0% dos doentes apresentam FEV1/FVC <70%, indicando padrão obstrutivo, comparativamente aos doentes não fumadores que apenas apresentam 6,6% de casos com FEV1/FVC <70%.

Quanto à comparação dos doentes com e sem exposição profissional, observou-se que doentes com exposição profissional revelam mais alterações nos parâmetros funcionais respiratórios (FEV1% pré-BD, FEV1/FVC, FEF25%), e 30,6% apresentam FEV1/FVC <70%, comparativamente com os indivíduos sem exposição profissional, em que apenas 11,6% apresentam FEV1/FVC <70%.

Os parâmetros FEV1% pré-BD e FEV1/FVC diferem de forma significativa entre doentes com e sem história de tabagismo, bem como entre doentes com e sem exposição profissional. Isto explica-se porque o FEV1% e FEV1/FVC são dos parâmetros que se alteram mais precocemente na DPOC, evidenciando a obstrução das vias aéreas e a perda de recolha elástica do pulmão²³.

Na análise da exposição ambiental global à qual os doentes estão sujeitos, verificou-se que doentes não fumadores e sem exposição profissional apresentam melhor função pulmonar (FVC%, FEV1% pré-BD, FEV1/FVC, FEV1% pós-BD, FEF25%, FEF50%, FEF75%, DLCO%), mas não revelam diferença estatisticamente significativa no IE Total, que é a medida mais sensível e específica para enfisema *in vivo*²⁴. Isto sugere que indivíduos com deficiência de AAT sem fatores de risco não desenvolvem patologia pulmonar sem um *trigger*, evidenciando a importância do ambiente no desenvolvimento de doença pulmonar.

A influência que os fatores de risco exógenos podem exercer sobre genótipos suscetíveis é descrita por O. Senn *et al.*, os quais relatam a associação entre tabagismo ativo e declínio

da função pulmonar em indivíduos com défice intermédio de AAT e a associação do défice intermédio de AAT com doenças ocupacionais típicas, como exposição ocupacional a asbestos²⁵.

Por último, estudou-se a influência da progressão da idade na função pulmonar. Os resultados sugerem a presença de correlação positiva e moderada com IE Total: à medida que avança a idade, a presença de enfisema aumenta, provavelmente pela exposição cumulativa a fatores de risco. Observa-se correlação negativa e moderada para FEF50% e FEF75%, e correlação negativa e forte para FEV1/FVC, indicando que a idade parece influenciar negativamente o desenvolvimento da doença pulmonar. Uma vez que a maioria dos indivíduos da nossa população é não fumador e sem exposição profissional, esta correlação da idade com a degradação da capacidade pulmonar pode dever-se à predisposição genética dos doentes. A correlação da idade com o declínio da função pulmonar poderá ser objeto de estudo ulterior no sentido de esclarecer se o declínio é mais acentuado em doentes com défice intermédio de AAT do que em indivíduos saudáveis.

O estudo realizado encerra algumas limitações. Primeira, trata-se de um estudo retrospectivo e não possui comparação com grupo de controlo. Segunda, o número de doentes em cada grupo genético é muito variável. Terceira, não foram equacionados outros fatores de risco relevantes, como o tabagismo passivo, o qual é referido como um fator de risco importante²⁵, e nem com infeções respiratórias que cursam com exacerbações. Quarta, a exposição profissional avaliada não apresenta idêntica tipologia, ação ou intensidade, pelo que a sua influência neste estudo pode ter sido mal avaliada. Para uma avaliação mais precisa, poder-se-iam reunir indivíduos com agentes nocivos profissionais semelhantes, de forma a melhor quantificar e caracterizar a exposição

profissional. Quinta, apenas 34 doentes realizaram densitometria por TC. Como nem todos os doentes apresentavam sintomatologia ou alterações no estudo funcional respiratório, não foram submetidos a um exame com elevada dose de radiação. Este facto pode ter influenciado a ausência de significado estatístico nas diferenças entre grupos, no que diz respeito ao IE Total.

Conclusões

No nosso estudo, os doentes com défice intermédio de AAT são predominantemente sintomáticos e diagnosticados por rastreio familiar, sendo pequena a percentagem de indivíduos com obstrução ou IE Total superior a 5%. Não se detetam diferenças estatisticamente significativas em termos de função pulmonar ou IE Total entre os grupos genéticos definidos nem correlação das mesmas variáveis com o nível sérico de AAT. A exposição ambiental estudada - tabagismo e exposição profissional -foi um fator determinante para a presença de alteração da função pulmonar.

Assim, nos indivíduos com défice intermédio de AAT, mais do que o genótipo ou o nível sérico de AAT, parece ser a exposição a fatores de risco que mais influência tem no desenvolvimento de doença pulmonar.

Agradecimentos

Agradeço à Sr.^a Dr.^a Filipa Costa a orientação, apoio e disponibilidade manifestados ao longo de toda a realização do trabalho.

Agradeço ao Sr. Prof. Doutor Carlos Robalo Cordeiro a orientação desta tese.

Agradeço à minha colega, Mariana Asseiro, a preciosa ajuda na realização da base de dados.

Agradeço especialmente à minha querida Paulinha, por ter sempre acompanhado os momentos importantes da minha vida.

Por último, agradeço aos meus Pais pelo apoio e motivação que me deram em todos os momentos.

Referências bibliográficas

1. Bals R, Köhnlein T. *Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 1 ed. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2009.
2. Stoller JK, Snider GL, Brantly ML. 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;168(7):818-900.
3. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, *et al*. Deficiência de alfa1-antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-27.
4. Vidal R, Blanco I, Casas F, *et al*. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
5. Köhnlein T, Welte T. *Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Clinical Aspects and Management*. 1 ed. Bremen: UNI-MED Verlag; 2007.
6. Fregonese L, Stolk J, Frants RR, *et al*. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respiratory Medicine*. 2008(102):876-84.
7. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59:843-9.
8. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, *et al*. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19(2):109-16.
9. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, *et al*. Serum levels and genotype distribution of a 1 -antitrypsin in the general population. *Thorax*. 2012;67:669-74.
10. Needham M. 1-Antitrypsin deficiency 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59:441-5.
11. Bernspang E, Diaz S, Stoel B, *et al*. CT lung densitometry in young adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine*. 2011;105:74-9.
12. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, *et al*. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised , double-blind , placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.

13. Jr JDN, Hogg JC, Snider GL. Report of a workshop : quantitative computed tomography scanning in longitudinal studies of emphysema. *Eur Resp J.* 2004;23:769-75.
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Standardisation of spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319-38.
15. Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al.* Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Resp J.* 2005;26(3):511-22.
16. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, *et al.* Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Resp J.* 2005;26(4):720-35.
17. Thun G, Ferrarotti I, Imboden M, *et al.* SERPINA1 PiZ and PiS Heterozygotes and Lung Function Decline in the SAPALDIA Cohort. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e42728.
18. Mehta AJ, Thun GA, Imboden M, *et al.* Interactions between SERPINA1 PiMZ genotype , occupational exposure and lung function decline. *Occup Environ Med.* 2014;71:234-40.
19. Bernspa E, Wollmer P, Sveger T, *et al.* Lung function in 30-year-old alpha-1-antitrypsin-deficient individuals. *Respiratory Medicine.* 2009;103(46):861-865.
20. Silva GE, Guerra S, Keim S, *et al.* Longitudinal Decline of Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide in Community Subjects With the PiMZ Alpha1-Antitrypsin Phenotype. *Chest.* 2008;133(5):1095-100.
21. Silverman EK. Risk of Lung Disease in PI MZ Heterozygotes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(4):S341-5.
22. Dahl M, Hersh CP, Ly NP, *et al.* The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2005;26:67-76.
23. Green CE, Parr DG, Edgar RG, *et al.* Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respiratory Medicine.* 2016;112:81-7.
24. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, *et al.* Clarification of the Risk of Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease in Alpha1-Antitrypsin Deficiency PiMZ Heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):419-27.
25. Senn O, Russi EW, Imboden M, *et al.* Alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. *Eur Respir J.* 2005;26(5):909-17.