

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

Lucca de Macedo Muassab

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA RELACIONADA À
DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA: o que o fisioterapeuta
precisa saber?**

Taubaté

2023

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ

Lucca de Macedo Muassab

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA RELACIONADA À
DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA: o que o fisioterapeuta
precisa saber?**

Trabalho de graduação apresentado como parte dos requisitos para obtenção de grau de bacharel em Fisioterapia pelo Departamento de Fisioterapia da Universidade de Taubaté.
Orientadora: Profa. Esp. Amanda Lucci F. da Matta Campos

TAUBATÉ

2023

Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBi/UNITAU
Grupo Especial de Tratamento da Informação – GETI

M941d	<p>Muassab, Lucca de Macedo Doença pulmonar obstrutiva crônica relacionada a deficiência de alfa-1 antitripsina : o que o fisioterapeuta deve saber? / Lucca de Macedo Muassab. -- 2023. 30 f.</p> <p>Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté, Departamento de Fisioterapia, 2023. Orientação: Profa. Esp. Amanda Lucci Franco da Mata Campos, Departamento de Fisioterapia.</p> <p>1. Doença pulmonar obstrutiva crônica. 2. Deficiência de alfa-1 antitripsina. 3. Fisioterapia. 4. Reabilitação. 5. Estado funcional. I. Universidade de Taubaté. Departamento de Fisioterapia. Curso de Fisioterapia. III. Título.</p> <p>CDD – 615.82</p>
-------	---

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Beatriz Ramos – CRB-8/6318

Lucca de Macedo Muassab

**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA RELACIONADA À DEFICIÊNCIA
DE ALFA 1-ANTITRIPSINA: O QUE O FISIOTERAPEUTA DEVE SABER?**

Trabalho de Graduação apresentado ao Departamento de Fisioterapia da Universidade de Taubaté, como parte dos requisitos para obtenção do título de Fisioterapeuta.

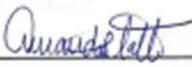
Orientadora: Profa. Esp. Amanda Lucci Franco da Matta Campos

Data: 11/12/2023

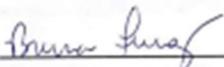
Resultado: APROVADO

BANCA EXAMINADORA

Profa. Esp. Amanda Lucci Franco da Matta Campos Universidade de Taubaté

Assinatura 

Profa. Esp. Bruna Ferraz de Faria Universidade de Taubaté

Assinatura 

Fst. Andressa Talane Silvério

Assinatura 

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer à Deus por tudo que ele me proporciona na vida, por todos altos e baixos que eu já passei.

Quero agradecer imensamente minha mãe Marcia Cristina, meu pai José Roberto que segue me abençoando lá de cima e meus irmãos Victor e Renan. Sem eles eu não estaria aqui hoje.

Á minha orientadora Amanda que sempre acreditou em mim, por ter me ajudado muito conduzindo este trabalho da melhor forma possível.

Á minha namorada Lívia que me apoiou em todos esses anos da faculdade e principalmente na realização deste trabalho. Seu carinho, paciência e amor foram essenciais para que eu pudesse me manter firme e dar continuidade neste projeto.

Lucca de Macedo Muassab

RESUMO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição comum, prevenível e tratável, que se manifesta por sintomas respiratórios persistentes e limitação crônica ao fluxo de ar. Atualmente, a DPOC é uma das principais causas de mortalidade no mundo e está estritamente relacionada a fatores econômicos e ambientais. Sua fisiopatologia estando relacionada às alterações nas vias aéreas de menor calibre e pela destruição do tecido pulmonar e é geralmente causada por a exposição significativa a partículas e gases nocivos está associada à ocorrência da doença. No entanto, uma forma menos comum de DPOC está relacionada à deficiência genética da proteína alfa 1-antitripsina (DAAT), com uma prevalência de uma em cada 2.000 a 5.000 pessoas vivas. O objetivo desse estudo foi realizar uma análise integrativa da literatura científica com propósito de compreender as possibilidades de tratamentos não farmacológicos para pacientes com DPOC por DAAT, a fim de auxiliar fisioterapeutas no tratamento desses pacientes. Foi observado que a DAAT leva à complicações semelhantes as observadas nas formas clássicas de DPOC, tais como dispneia aos esforços, sibilância, além de expectoração e tosse crônica. Sua diferença se dá apenas no fator causal e no momento da aparição dos sintomas, sendo mais comum o aparecimento precoce em pacientes com DAAT normalmente na quarta e quinta década de vida, que em comparação com pacientes com DPOC usual os sintomas aparecem por volta da sexta e sétima década de vida. Em relação as possibilidades terapêuticas, para a reabilitação pulmonar não foi possível identificar diferenças importantes relacionadas a DPOC por DAAT e DPOC usual. Dessa forma, é importante o fisioterapeuta considerar que as demandas funcionais, além das demandas laborais e econômicas, em relação a idade onde na DPOC por DAAT os sintomas são mais precoces, sendo necessária uma avaliação criteriosa e individualizada para prescrição terapêutica.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica. Deficiência de alfa 1-Antitripsina. Fisioterapia. Reabilitação. Estado Funcional.

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable condition, manifested by persistent respiratory symptoms and chronic airflow limitation. Currently, COPD is one of the main causes of mortality in the world and is strictly related to economic and environmental factors. Its pathophysiology is related to changes in smaller airways and the destruction of lung tissue and is generally caused by significant exposure to harmful particles and gases and is associated with the occurrence of the disease. However, a less common form of COPD is related to genetic deficiency of the alpha 1-antitrypsin protein (DAAT), with a prevalence of one in every 2,000 to 5,000 living people. The objective of this study was to carry out an integrative analysis of the scientific literature with the purpose of understanding the possibilities of non-pharmacological treatments for patients with COPD due to DAAT, in order to assist physiotherapists in the treatment of these patients. It was observed that DAAT leads to complications similar to those observed in classic forms of COPD, such as dyspnea on exertion, wheezing, as well as expectoration and chronic cough. Its difference is only in the causal factor and the moment of appearance of symptoms, with early onset being more common in patients with DAAT, usually in the fourth and fifth decade of life, whereas in comparison with patients with usual COPD, symptoms appear around the sixth decade of life. and seventh decade of life. Regarding therapeutic possibilities, for pulmonary rehabilitation it was not possible to identify important differences related to COPD due to DAAT and usual COPD. Therefore, it is important for the physiotherapist to consider that functional demands, in addition to work and economic demands, in relation to age where in COPD due to DAAT the symptoms are earlier, requiring a careful and individualized assessment for therapeutic prescription.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease. Alpha 1-Antitrypsin deficiency. Physiotherapy. Rehabilitation. Functional Status.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Taxonomia das diferentes formas de DPOC.....	15
Tabela 2 – Distribuição dos artigos que investigam tratamentos não farmacológicos para DPOC por DAAT.....	19

LISTA DE FIGURA

Figura 1- Fluxograma das pesquisas de dados.....	17
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVO.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	12
3.2 FISIOPATOLOGIA.....	12
3.3 FATORES DE RISCO E TAXONOMIA.....	13
4 MÉTODO.....	16
5 RESULTADOS.....	17
6 DISCUSSÃO.....	21
CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição comum, prevenível e tratável, que se manifesta por sintomas respiratórios persistentes e limitação crônica ao fluxo de ar. Atualmente, a DPOC é uma das principais causas de mortalidade no mundo e está estritamente relacionada a fatores econômicos e fatores ambientais.¹

Em países com altas taxas de tabagismo, especialmente aqueles de alta renda, a prevalência da DPOC pode atingir até 70% da população, enquanto em países de baixa e média renda a ocorrência é de 30% a 40%.¹ Uma metanálise realizada com estudos a partir de 2010 revelou que a prevalência de DPOC é de 17% no Brasil, um valor significativamente maior do que a média da prevalência mundial que é de 11,4%. Entre as regiões do país, foi observada uma maior prevalência na região centro-oeste (25%), seguido da região sudeste (23%) e, por fim, a região sul (13%).²

A DPOC é geralmente causada por alterações nas vias aéreas de menor calibre e pela destruição do tecido pulmonar. A exposição significativa á partículas e gases nocivos está associada à ocorrência da doença.¹ No entanto, uma forma menos comum de DPOC está relacionada à deficiência genética da proteína alfa 1-antitripsina (AAT), com uma prevalência de uma em cada 2.000 a 5.000 pessoas vivas.³ A deficiência de AAT resulta de uma alteração do gene *Serpina 1*, levando à formação de lesões pulmonares conhecidas como enfisema panlobular basal. A AAT é uma proteína que desempenha um papel inibitório das proteases e sua deficiência compromete a capacidade do pulmão de se proteger contra a destruição do tecido pulmonar. Essas lesões são caracterizadas por danos permanentes nos alvéolos, podendo afetar todo o pulmão ou predominar no lobo inferior.⁴

A DPOC causa alterações estruturais importantes que resultam em complicações funcionais, como diminuição da força e resistência dos músculos inspiratórios e expiratórios, levando á uma mudança do padrão respiratório caracterizado por respirações mais rápidas e superficiais, na tentativa de contornar a dispneia. Estes fatores estão diretamente ligados à fadiga, que é frequentemente observada na maioria dos pacientes com DPOC. Essa fadiga afeta as atividades de vida diária e pode levar à limitação da atividade física e a um estilo de vida sedentário.⁵

Assim, o objetivo desse trabalho é analisar a literatura para compreender possibilidades terapêuticas não farmacológicas em específico para pacientes com DPOC por DAAT. Com a compreensão aprofundada dessas particularidades pretende-se permitir a identificação de abordagens terapêuticas mais direcionadas e personalizadas para esse subtipo de DPOC, contribuindo assim para um melhor manejo clínico.

2 OBJETIVO

Realizar uma análise abrangente da literatura científica com propósito de compreender as possibilidades de tratamentos não farmacológicos para pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) por deficiência de alfa1-antitripsina (DAAT).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica vem sendo estudada desde 1.821 quando foram apresentadas suas primeiras definições. Ao longo do tempo, muito se avançou em relação ao conhecimento dessa doença até que em 2023 foi publicada a versão atualizada da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) onde a DPOC é definida como uma doença pulmonar heterogênea caracterizada por sintomas respiratórios crônicos causados por complicações relacionadas às vias aéreas e/ou aos alvéolos, sendo responsável por obstrução ao fluxo aéreo persistente e até mesmo progressivo.¹

Apesar da sua fisiopatologia ser multifatorial, entende-se que está relacionada a uma resposta inflamatória incomum ainda não completamente elucidada. Sabe-se que existe um aumento do processo inflamatório que geram mudanças estruturais pulmonares. Além disso, existe possibilidade de um processo inflamatório sistêmico que pode estar presente e ser responsável por diversas outras comorbidades que são frequentemente encontradas em pacientes com DPOC.¹

3.2 FISIOPATOLOGIA

As alterações fisiopatológicas cursam com obstrução ao fluxo aéreo que é responsável por aumentar o volume de ar aprisionado nos pulmões ao final da expiração. Esse mecanismo leva a um processo denominado hiperinsuflação pulmonar e está presente em todos os estágios da DPOC, mas pode estar ainda mais acentuado em situações de aumento da demanda ventilatória como exercício físico, ansiedade e episódios de exacerbação da doença.^{6,7}

A hiperinsuflação pulmonar altera a conformação e, conseqüentemente, a biomecânica da caixa torácica, uma vez que provoca o encurtamento das fibras musculares, colocando-a em desvantagem biomecânica e gerando descoordenação dos músculos respiratórios e redução a capacidade de geração de força muscular.^{7,8}

Essas alterações provocam diversos sintomas sendo que o principal deles é a dispneia. Ela pode ser definida como um sintoma subjetivo de desconforto respiratório

que pode ser relatado pelo paciente de diferentes formas e em diferentes intensidades. É importante salientar que a dispneia é um sintoma e, como tal, só pode ser mensurada pelo indivíduo que a sente. Geralmente é descrita como sensação de aumento do esforço respiratório ou opressão torácica, mas existem inúmeras variações.^{9,10}

A dispneia está relacionada a mecanismos que envolvem uma cadeia complexa de eventos que exigem integração cortical de vários sinais aferentes e eferentes. Esses mecanismos acontecem de diferentes maneiras em cada indivíduo provocando intensidades distintas mesmo que para um mesmo estímulo. Assim, em pacientes com complicações cardiopulmonares, as mesmas demandas metabólicas podem gerar dispneia em intensidades diversas, porém sempre maiores do que em indivíduos saudáveis.^{11,12}

Além da dispneia, a intolerância ao exercício físico também é uma das características mais marcantes. Essa morbidade é resultante da combinação da redução da capacidade ventilatória, aumento da demanda respiratória, obstrução ao fluxo aéreo, hiperinsuflação pulmonar dinâmica, anormalidades das trocas gasosas e alterações da força muscular periférica. Uma das explicações para a redução da capacidade ao exercício é que as alterações ventilatórias acabam disparando um ciclo vicioso, uma vez que provocam dispneia que leva o paciente a reduzir suas atividades, causando o descondicionamento físico e piorando ainda mais a intolerância ao exercício.⁷

3.3 FATORES DE RISCO E TAXONOMIA

A DPOC foi, por muito tempo, associada exclusivamente ao tabagismo como fator de risco. Posteriormente foi identificado que uma parcela importante dos pacientes nunca fez uso do tabaco, o que conduziu as pesquisas à identificação de outros fatores de risco. Mesmo com o declínio da sua prevalência, o tabagismo ainda é o principal fator causador de DPOC sendo associado não apenas ao tabagismo direto, como também ao tabagismo passivo e gestacional. Além disso, outros fatores como predisposição genética, exposição à gases e partículas tóxicas, inalação de partículas ambientais relacionadas à poluição e exposição ocupacional a agentes como sílica, berílio, pólvora e formaldeído; também são reconhecidos como fatores de risco para essa complicação pulmonar.¹³

Por conta disso hoje é possível classificar esses tipos de DPOC com mais facilidade através de uma taxonomia onde deve-se reconhecer e identificar essas causas para uma possível melhora no prognóstico desses determinados pacientes. Atualmente a literatura nos traz um potencial subclassificação para estes tipos. A DPOC por fatores genéticos, na qual o mais comum é por deficiência de AAT, é classificada como DPOC-G, DPOC por desenvolvimento pulmonar anormal é classificada como DPOC-D, na qual o paciente apresentou um desenvolvimento precário dos pulmões ao nascer, que pode acontecer por questões de baixo peso ao nascer, parto prematuro e complicações adversas da gestação. A DPOC por tabagismo é classificada como DPOC- C podendo estar presente em fumantes ativos ou passivos, contato com o tabagismo mesmo que intraútero quando a mãe apresenta um quadro de tabagismo importante, e pessoas que utilizam a cannabis e o cigarro eletrônico. A DPOC por exposição à poluição é classificada como DPOC-P e é mais comum em regiões específicas onde há uma poluição mais abundante. A DPOC por infecção é classificada como DPOC-I e pode se dar por infecções logo na infância através do vírus sincicial, por histórico de tuberculose mesmo que tratada e outros vírus. Quando o paciente apresenta um quadro de DPOC e asma ele é classificado como DPOC-A, e DPOC por causas desconhecidas é classificado como DPOC-U.¹ (Tabela 1).

É importante salientar que a natureza do processo inflamatório que acontece na DPOC que não é causada pelo tabaco não é muito bem conhecida e apresenta uma falta de estudos sobre os processos inflamatórios dos fatores adversos.

Tabela 1- Taxonomia das diferentes formas de DPOC

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
DPOC geneticamente determinada (DPOC- G)	Deficiência de Alfa-1 antitripsina (DAAT) Outras variantes genéticas com efeitos menores agindo em combinação
DPOC relacionada ao ambiente: (2 subtipos)	
DPOC por tabagismo (DPOC-C)	Exposição à fumaça do tabaco, incluindo via útero e fumantes passivos Uso de cigarro eletrônico, tabaco e cannabis
Exposição à poluição (DPOC-P)	Exposição à poluição doméstica, poluição do ar ambiente, fumaça de incêndio florestal e riscos ocupacionais
DPOC devido ao desenvolvimento pulmonar anormal (DPOC-D)	Eventos precoces da vida, incluindo nascimentos prematuros, baixo peso ao nascer e entre outros
DPOC devido à infecção (DPOC- I)	Infecções na infância, tuberculose associada à DPOC e HIV associado à DPOC
DPOC e Asma (DPOC- A)	Especialmente Asma na infância
DPOC por fatores desconhecidos (DPOC- U)	-

Fonte: Tradução livre e adaptada do GOLD 2023.¹

4 MÉTODO

A presente pesquisa foi realizada através de uma revisão integrativa da literatura, seguindo os passos metodológicos recomendados para esse tipo de estudo. A revisão integrativa tem como objetivo principal reunir, sintetizar e analisar estudos anteriores relevantes sobre o tema em questão, a fim de obter uma visão abrangente dos tratamentos não farmacológicos disponíveis para pacientes com DPOC por alfa1-antitripsina.

O procedimento de coleta dos dados foi realizado no período de maio à setembro de 2023 onde foram consultadas as bases de dados Scielo, Pubmed, Lilacs e PEDro, utilizando-se nas palavras-chave *“treatment”, “clinical protocols”, “COPD”, “Pulmonary disease Chronic obstructive”, “deficiency”, “alpha-1 antitrypsin”* e *“alpha 1-antitrypsin deficiency”*, além das suas variações em português.

Foram incluídos artigos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, cujo objetivo fosse pesquisar tratamentos não farmacológicos disponíveis para pacientes com DPOC por AAT. Foram excluídos apenas artigos cuja metodologia proposta fosse de revisão simples ou integrativa da literatura.

Primeiramente o resultado da pesquisa foi analisado através dos títulos e resumos e, seguindo os critérios pré-determinados, foram excluídos os artigos que não atendiam à metodologia proposta por esse estudo. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e incluídos apenas aqueles que atendiam a todos os critérios dessa pesquisa.

5 RESULTADOS

De acordo com a metodologia proposta por este estudo, foram selecionados inicialmente 215 artigos, sendo excluídos inicialmente 131 por não se encaixarem nos critérios de inclusão e exclusão. Dos 84 artigos pré-selecionados, 59 foram excluídos após leitura e análise dos títulos e resumos foram avaliados, bem como a presença de artigos duplicados; sendo então selecionadas 25 pesquisas.

Esses 25 artigos foram lidos na íntegra e 17 deles não se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão, sendo então selecionados para esta pesquisa oito estudos.

A figura 1 traz o fluxograma da pesquisa realizada, destacando passo a passo de sua busca em bases de dados e na tabela 2 estão dispostos os estudos selecionados

Figura 1- Fluxograma das buscas dos artigos em bases de dados.

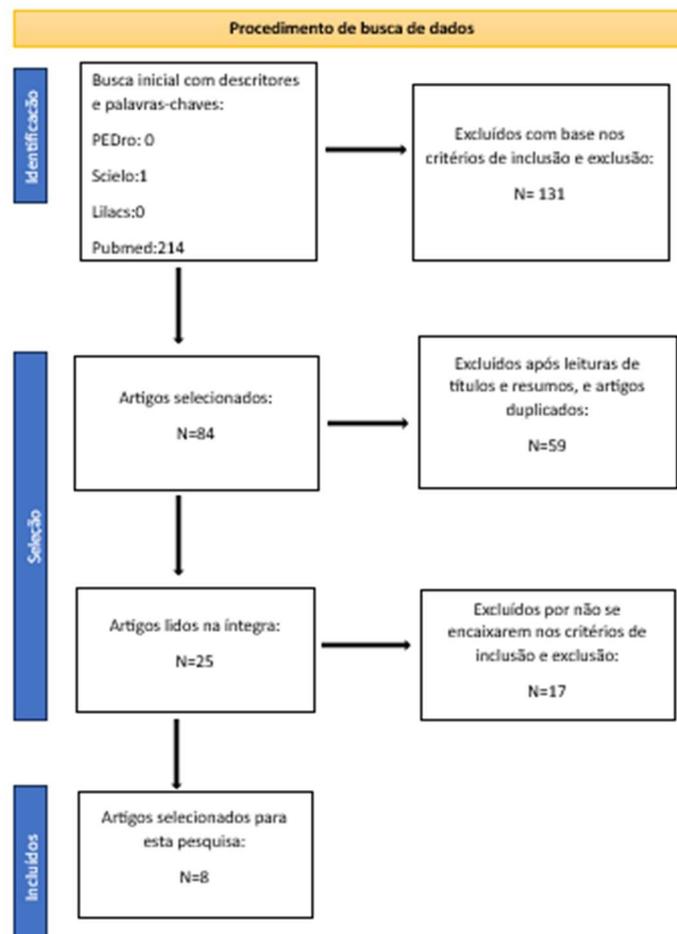


Tabela 2 – Distribuição dos artigos que investigam tratamentos não farmacológicos para DPOC por DAAT (N = 8)

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	METODOLOGIA
Edgar et al., 2017. ¹⁴	<i>Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: A systematic review</i>	Revisar sistematicamente a literatura específica da deficiência de AAT grave para auxiliar no manejo do paciente baseado em evidências	Revisão sistemática
Perotin et al., 2018. ¹⁵	<i>Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency</i>	Analisar os resultados relacionados a eficácia e segurança após 1 ano do tratamento com bobina endobrônquica (ECT) em pacientes com deficiência de AAT	Ensaio clínico randomizados
Tuohy et al., 2013. ¹⁶	<i>Endobronchial valve deployment in severe a-1 antitrypsin deficiency emphysema: a case series</i>	Relatar o resultado da redução do volume broncoscópico com a inserção de válvulas endobrônquicas em seis pacientes com deficiência de AAT	Série de casos
Riley & Lascano, 2020. ¹⁷	<i>Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency</i>	Descrever os resultados pós-transplante pulmonar para todas as pessoas com deficiência de AAT nos Estados Unidos de 1992 a 2019	Ensaio Clínico

Tabela 2 – Distribuição dos artigos que investigam tratamentos não farmacológicos para DPOC por DAAT (N = 8) (continuação)

Tanash et al., 2014. ¹⁸	<i>Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden</i>	Avaliar uma série sueca de transplante pulmonar realizada para tratar a DPOC e identificar diferenças no resultado entre a DPOC relacionada à deficiência grave de AAT e à DPOC sem alteração da AAT	Estudo multicêntrico retrospectivo
Gulack et al. 2018. ¹⁹	<i>Survival after lung transplantation in recipients with alpha 1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study</i>	Avaliar se a deficiência de AAT confere um prognóstico diferente da DPOC após o transplante pulmonar	Estudo de coorte
Banga et al., 2014. ²⁰	<i>The natural history of lung function after lung transplantation for $\alpha(1)$-antitrypsin deficiency</i>	Comparar a evolução pós-transplante de pacientes com deficiência de AAT e DPOC sem deficiência de AAT	Estudo longitudinal retrospectivo

Kenn et al., 2015. ²¹	<i>Predictors of success for pulmonary rehabilitation in patients awaiting lung transplantation.</i>	Comparar dados de pacientes com DPOC, deficiência de AAT, doença pulmonar intersticial ou fibrose cística antes e depois da reabilitação pulmonar em relação à capacidade de exercício e qualidade de vida relacionada à saúde	Análise clínica retrospectiva
----------------------------------	--	--	-------------------------------

Fonte: Elaborado pelos próprios autores.

6 DISCUSSÃO

Em 2023 foi publicada a atualização da estratégia global para prevenção, diagnóstico e gerenciamento da DPOC (GOLD) na qual foram incorporadas novas informações básicas sobre essa doença como uma nova definição proposta e novas estratégias para terminologia e taxonomia.¹ Seguindo a importância da compreensão dos subtipos dessa doença tão prevalente, este estudo objetivou sintetizar informações a respeito do tratamento não farmacológico de pacientes com DPOC por deficiência de AAT a fim de auxiliar fisioterapeutas na condução da reabilitação e orientação desses pacientes.

A metodologia proposta por esta pesquisa encontrou apenas oito estudos cujos temas centrais englobam as mais diversas possibilidades terapêuticas não farmacológicas para pacientes com DPOC por DAAT. Assim como esse estudo, Edgar et al¹⁴ realizaram uma revisão sistemática e apontaram que a maioria dos estudos sobre DPOC não incluem aquela causada por fatores genéticos, mais precisamente a deficiência de AAT e por isso não podem ser generalizados. Sua metodologia baseou-se em pesquisas sem restrições de dados ou idiomas onde os artigos encontrados deviam possuir ao menos dez pacientes com deficiência de AAT, excluindo revisões não sistemáticas e estudos pré-clínicos. Os autores descrevem como formas de tratamento para esses pacientes uma redução do volume pulmonar de forma cirúrgica, uso de bobinas endobrônquicas, transplante pulmonar e válvulas endobrônquicas.

A principal característica fisiopatológica relacionada ao DPOC é a hiperinsuflação pulmonar que altera a biomecânica respiratória que é uma das principais causas da dispneia relatada pelos pacientes. A cirurgia redutora do volume pulmonar propõe uma ressecção não anatômica de suas porções mais comprometidas (geralmente as mais periféricas) com objetivo de proporcionar um tamanho de pulmão compatível com a caixa torácica do paciente revertendo as alterações causadas pela hiperinsuflação e reestabelecendo algumas das propriedades mecânicas do sistema respiratório.²²

A revisão sistemática incluída neste estudo, encontrou seis artigos que investigavam a técnica cirúrgica de redução pulmonar comparando sua eficácia quando realizada em pacientes com DPOC por deficiência de AAT e DPOC clássico.

Todos demonstraram uma eficácia na dispneia e em medidas fisiológicas, porém os resultados em pacientes com DPOC por AAT foram inferiores aos do DPOC clássico.¹⁴

Como possibilidade de tratamento cirúrgico para esses pacientes também pode ser indicado o transplante pulmonar. No Consenso de DPOC publicado em 2004²³, o transplante pulmonar foi descrito como uma alternativa terapêutica para pacientes com DPOC avançado e sem resposta aos tratamentos disponíveis, sendo indicado para pacientes que tivessem contra-indicação à cirurgia redutora do volume pulmonar.²³ A revisão sistemática incluída neste estudo encontrou estudos sobre o transplante pulmonar em pacientes com DAAT. Os autores descrevem que seis desses estudos utilizaram revisões retrospectivas e dois deles apontaram uma resposta positiva deste tratamento para pacientes com DPOC por DAAT em comparação a DPOC por outros fatores, mostrando uma diferença de sobrevida de dez anos entre eles, porém essa diferença pode estar relacionada ao início dos sintomas. Eles acreditam que o fato de que os sintomas aparecerem mais precocemente nos pacientes com DPOC por AAT pode ser crucial para resposta positiva no transplante pulmonar, uma vez que ele é feito em pacientes mais jovens. Apesar disso, na mesma revisão sistemática foi apresentada um outro estudo que mostrou uma sobrevida de dois anos a mais em pacientes com DPOC por outros fatores quando comparado à DPOC por AAT.¹⁴

Os resultados clínicos após o transplante pulmonar em pacientes com DAAT também foram descritos por Riley e Lascano.¹⁷ Os autores investigaram 1.556 pacientes entre 1996 e 2019, todos submetidos a transplante único ou duplo. Os pacientes com transplante duplo tiveram uma sobrevida maior e a comparação dos desfechos dos pacientes com DAAT para os demais mostrou semelhança quanto a sobrevida, porém com maior probabilidade de complicações infecciosas e hepáticas naqueles com DAAT.

Tanash et al¹⁸ corroboram com Riley e Lascano¹⁷ apontando em seu estudo que também há uma maior taxa de sobrevida em pacientes com DPOC por AAT havendo também uma diferença de seis anos entre DPOC por DAAT e DPOC usual (sobrevida de doze anos e seis anos, respectivamente). Além disso, apontam também uma maior taxa de sobrevivência para transplante duplo em relação ao transplante único.

Outros dados apontam uma menor taxa de sobrevivência no primeiro ano pós transplante e uma melhora da taxa com o passar do tempo. Nesse caso, os autores

Gulack et al¹⁹ apresentam que o diagnóstico dos pacientes com AAT não foi feito com confirmação genética o que pode ser um viés metodológico. Além disso, não fica claro se os pacientes utilizavam terapia de reposição, o que pode interferir diretamente no prognóstico desses indivíduos.

Banga et al²⁰ corroboram com os autores citados acima, através de uma análise onde a maioria dos pacientes com DPOC por AAT eram mais jovens em comparação com DPOC usual. Os dados falam a favor dos encontrados também por Gulack et al¹⁹ pois citam que a taxa de sobrevivência precoce pós transplante é consideravelmente menor em pacientes com deficiência de AAT. Além disso, citam a necessidade de mais estudos para esta determinada doença para que assim o procedimento de transplante pulmonar possa ser generalizado a esses pacientes.

Além das possibilidades terapêuticas cirúrgicas, existem outras técnicas de tratamento que podem ser empregadas para pacientes com DPOC e que tem suas particularidades testadas em pacientes com deficiência de AAT. Uma dessas possibilidades é o tratamento com bobinas endobrônquicas. Esse tratamento consiste em uma realização minimamente invasiva com enfoque em reduzir a hiperinsuflação pulmonar e melhorar a qualidade de vida do paciente.¹⁵

Perotin et al¹⁵ analisaram resultados relacionados a eficácia e segurança após um ano do tratamento com bobina endobrônquica (ECT) em pacientes com DAAT através de estudos clínicos randomizados. Neste trabalho houve uma comparação do tratamento com bobinas endobrônquicas bilaterais em 100 pacientes, utilizando os seguintes critérios de inclusão VEF₁ abaixo de 50% do previsto, reabilitação pulmonar no ano anterior e dentre outros fatores. Após diversas análises chegaram a um resultado onde estima-se que este tratamento pode estar ligado a uma melhora da hiperinsuflação e da qualidade de vida em um espaço-tempo de no mínimo um ano. Porém, apontam que seus resultados obtidos devem ser analisados com cautela devido a limitações apresentadas neste estudo. Devido à escassez de dados, foi sugerida a necessidade de realizar mais estudos sobre a ECT em pacientes com DPOC por DAAT pois na grande maioria dos estudos sobre este tratamento, a DAAT é utilizada como critério de exclusão.

Outro tratamento indicado na literatura é a colocação de válvulas endobrônquicas que, assim como as bobinas, tem por função reduzir a hiperinsuflação, permitindo a expiração e evitando uma reinsuflação desta área que

está sendo tratada, agindo conseqüentemente na dispneia, qualidade de vida e capacidade física.²⁴

Tuohy et al¹⁶ analisaram a utilização de válvulas endobrônquicas (EBV) em pacientes encaminhados para uma avaliação de transplante pulmonar. Os critérios de inclusão eram capacidade pulmonar total (CPT) superior a 120% do previsto, volume residual (VR) superior a 180% do previsto e relação VR/CPT superior a 60%. Os critérios de exclusão utilizados foram exacerbações da DPOC, bronquiectasia apresentada na tomografia computadorizada e hipertensão arterial sistêmica. Todos os pacientes foram submetidos à reabilitação pulmonar de 12 semanas e acompanhados durante seis meses antes do procedimento e um ano após o procedimento. Quatro dos seis pacientes analisados neste estudo apresentaram uma melhora significativa em sua qualidade de vida, no teste de caminhada de 6 minutos e de seus volumes pulmonares. Também foi apresentada uma melhora dos índices de BODE e LAS em quatro de seis pacientes. Porém este artigo aponta alguns desafios quanto a este procedimento pois um dos pacientes expectorou a válvula e teve atelectasia logo após o ocorrido. Além disso, também há a possibilidade destes pacientes apresentarem exacerbações infecciosas após o procedimento. Por fim, os autores apontam que esta técnica pode ser utilizada como uma “ponte” para o transplante pulmonar em pacientes mais novos.

Além dos tratamentos cirúrgicos e procedimentos invasivos citados aqui, é inegável a importância da Reabilitação Pulmonar para indivíduos com DPOC. Atualmente, segundo a OMS a reabilitação é um serviço de saúde essencial, o qual tem um impacto positivo e direto na prevenção de doenças ou agravos agudos e crônicos, e na redução do tempo de recuperação de doenças ou pós-operatórios, visando trazer uma melhora nas atividades de vida diária, uma melhora do bem-estar e um estilo de vida mais saudável. Também interfere nas questões sociais, podendo levar à uma melhora nas relações através de atividades em coletivo, diminuindo seu isolamento social. Além disso, a reabilitação tem extrema importância para a sociedade, pois estima-se que uma a cada três pessoas necessitarão passar por um programa de reabilitação em algum momento de sua vida, podendo haver um aumento deste número decorrente de alguns fatores, sendo eles o crescimento do envelhecimento populacional, aumento da prevalência de doenças não transmissíveis e uma melhoria da sobrevivência após determinadas lesões ou doenças que apresentem um risco à vida.²⁵

Klaus et al²¹ estudaram a reabilitação pulmonar e suas respostas para estes pacientes comparando o antes e depois através da capacidade de realizar exercício físico e sua qualidade de vida. Embora tenham relatado que o paciente com DAAT teve uma taxa de melhora reduzida do teste de caminhada de 6 minutos em comparação com DPOC usual, concluíram neste estudo que a reabilitação pulmonar é um procedimento seguro e com resultados positivos para estes pacientes pois não indicaram nenhum preditor de insucesso da reabilitação pulmonar detalhando que este tratamento pode ser utilizado como um preparatório para o transplante pulmonar em pacientes mais críticos.

Com a metodologia proposta neste estudo, não foi possível encontrar mais informações sobre a reabilitação pulmonar que fosse incluída nos resultados. Através de pesquisas secundárias foram encontrados outros estudos que abordavam essa temática, porém não atendiam aos critérios de inclusão propostos.

Uma análise retrospectiva foi realizada com intuito de comparar a resposta do treinamento físico em pacientes com DPOC por DAAT e pacientes com DPOC usual e concluiu que os benefícios da reabilitação pulmonar são os mesmos em ambos os tipos de POC. A reabilitação pulmonar apresenta ótimos resultados para os dois grupos citados com benefícios clínicos relevantes, apresentando uma melhora significativa no teste de caminhada de 6 minutos. Neste mesmo artigo os autores separaram os pacientes com DAAT com valores de creatinina alto e baixo onde os pacientes com valores de creatinina mais alto apresentaram um melhor prognóstico quando agrupados com a reabilitação pulmonar do que os pacientes com valores mais baixos de creatinina.²⁶

Em um outro estudo foram analisadas diferentes respostas musculoesqueléticas induzidas por treinamento em pacientes com DPOC com e sem DAAT. Os pacientes com DAAT foram divididos em dois grupos sendo eles caracterizados pelos seus genótipos PiZZ ou PiMM. Após um protocolo de reabilitação de três semanas envolvendo treinamento de resistência diário em cicloergômetro, treinamento de resistência para grandes grupos musculares realizando três séries de 20 repetições com duração do treinamento de resistência de 10 a 30 minutos com a intensidade do treinamento se aumentando quando apresentado valores de Borg abaixo de quatro. Os pacientes PiMM apresentaram um aumento no valor das fibras do tipo I e em pacientes PiZZ foi diferente, apresentaram um aumento no valor das fibras do tipo II apresentando um possível pior prognóstico quando comparado com

PiMM pois as fibras do tipo II estão mais propensas a fadiga, menores adaptações na capacidade de resistência afetando diretamente a sua qualidade de vida e limitação da atividade física. Vale ressaltar que neste estudo apenas os pacientes PiZZ realizavam terapia de reposição. Mesmo com os resultados apresentados, é necessário que haja mais estudos com esta população pois, na prática clínica, não há disponibilidade de modalidades de treinamento específicas para pacientes com DPOC por DAAT e também com genótipos diferentes.²⁷

Mesmo sabendo que a DPOC é de caráter progressivo, a OMS descreve que a reabilitação pulmonar para estes pacientes tem um ótimo prognóstico, melhorando o quadro de dispneia, fadiga e principalmente havendo uma melhora em suas atividades de vida diária. É necessário que o fisioterapeuta saiba realizar algumas condutas para que esta reabilitação seja efetiva, sendo elas, a administração de oxigênio se necessário, técnicas de desobstrução brônquica, exercícios visando fortalecer as musculaturas respiratórias, fortalecimento muscular global e melhora da capacidade aeróbia. Além disso, é importante incluir as atividades de vida diária do paciente em suas condutas visando trabalhar em cima das queixas apresentadas e fornecer orientações gerais devido a importância do exercício físico e hábitos saudáveis.²⁵

Fawaz et al²⁸ concluíram que apesar da escassez de estudos com essa população, a Reabilitação pulmonar traz benefícios na qualidade de vida e capacidade dos exercícios para esses pacientes.

CONCLUSÃO

A metodologia aqui proposta neste estudo que buscou evidências científicas disponíveis em bases de dados para identificar os possíveis tratamentos não farmacológicos para pacientes com DPOC por DAAT. Foi identificado que há uma escassez de informações quanto a este assunto afirmada também por outros autores. Ainda assim foi possível apontar diversas opções de tratamento não farmacológico e as particularidades para esse público. Além do transplante pulmonar e outros procedimentos que visam reduzir a hiperinsuflação pulmonar, evidenciou-se também os benefícios da reabilitação pulmonar. Nesse caso, a literatura apresenta que não há diferenças significativas nesta prática em pacientes com DPOC usual e pacientes com DPOC por DAAT, apontando que há um grande benefício em suas atividades de vida diária, dispneia e fadiga além da possibilidade de ser utilizada como uma preparação para o transplante pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report) [Internet]. 2022. Available from: www.goldcopd.org
2. Cruz MM, Pereira M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Ciencia e Saude Coletiva*. Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva; 2020. p. 4547–57.
3. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan L; S, Adam MP, Mirzaa GM, et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006.
4. Di Petta A. Patogenia do enfisema pulmonar-eventos celulares e moleculares Pathogenesis of pulmonary emphysema-cellular and molecular events. Vol. 8. 2010.
5. da Glória Rodrigues Machado M. Fisioterapia respiratória: terapia intensiva e reabilitação. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018 [citado 2023 Dez 2]. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527733939>.
6. Thomas M, Decramer M, O'Donnell DE. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD. **Prim Care Respir J**. 2013 Mar; 22(1):101-111.
7. Alter A, Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Neuromuscular weakness in chronic obstructive pulmonary disease: chest wall, diaphragm, and peripheral muscle contributions. **Curr Opin Pulm Med**. 2017 Mar; 23(2):129-138.
8. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, Laviolette L, Mainguy V, Maltais F, Ribeiro F, Saey D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2014; 9:187-201
9. Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, Altose MD, Brelvi EH, Carrieri-Kohlman V, Gift A, Hanley MV, Harver A, Jones PW, Killian K, Knebel A, Laureau SC, Mahler DA, O'Donnell D, Steele B, Stuhlberg M, Titler M. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. **Am J Respir Crit Care Med**. 1999; 159:321-340.
10. Parshall MB, Schwartzstein RM, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Laureau SC, Mahler DA, O'Donnell D. An official ATS statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. **Am J Respir Crit Care Med**. 2012; 185(4):435-452.
11. Sciocia G, Blanco I, Arismend E, Burgos F, Gistau C, Barbaro MPF, Celli B, O'Donnell DE, Agustí A. Different dyspnea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. **Thorax**. 2017; 72:117-121.
12. Laviolette L, Lavenziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. **Eur Resp J**. 2014; 43:1750-1762.

13. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2015 Jun 2; 10:995-1013.
14. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: A systematic review. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1295–308.
15. Perotin JM, Leroy S, Marquette CH, Mal H, Dutau H, Bourdin A, et al. Endobronchial coil treatment in severe emphysema patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of COPD*. 2018;13:3645–9.
16. Tuohy MM, Remund KF, Hilfiker R, Murphy DT, Murray JG, Egan JJ. Endobronchial valve deployment in severe α -1 antitrypsin deficiency emphysema: A case series. *Clinical Respiratory Journal*. 2013 Jan;7(1):45–52.
17. Riley L, Lascano J. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2020 Oct 1;172.
18. Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Annals of Thoracic Surgery*. 2014 Dec 1;98(6):1930–5.
19. Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, Speicher PJ, Chery G, Snyder LD, et al. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transplant International*. 2018 Jan 1;31(1):45–55.
20. Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, Rokadia H, Blackstone EH, Stoller JK. The natural history of lung function after lung transplantation for α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Aug 1;190(3):274–81.
21. Kenn K, Gloeckl R, Soennichsen A, Sczepanski B, Winterkamp S, Boensch M, et al. Predictors of success for pulmonary rehabilitation in patients awaiting lung transplantation. *Transplantation*. 2015 May 3;99(5):1072–7.
22. Daniel Sammartino Brandão. Tratamento do enfisema pulmonar avançado: Cirurgia redutora de volume pulmonar ou broncoscopia? *Pulmão RJ*. 2014 Jan 1;31–5.
23. Estadiamento D. publicação oficial da sociedade brasileira de pneumologia “Tratamento Cirúrgico da DPOC – Avaliação Pré-Operatória e do Risco Cirúrgico. Cirurgia de Redução do Volume Pulmonar e Transplante de Pulmão”. II consenso brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica- 2004
24. Hartman JE, Vanfleteren LEGW, van Rikxoort EM, Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial valves for severe emphysema. *European Respiratory Review*. 2019 Apr 17;28(152):180121.
25. Package of interventions for rehabilitation Module 4 Cardiopulmonary conditions. OMS 20²³.

26. Jarosch I, Hitzl W, Koczulla AR, Wencker M, Welte T, Gloeckl R, et al. Comparison of exercise training responses in COPD patients with and without Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2017 Sep 1;130:98–101.
27. Jarosch I, Gehlert S, Jacko D, Koczulla RA, Wencker M, Welte T, et al. Different training-induced skeletal muscle adaptations in COPD patients with and without alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiration*. 2016 Oct 1;92(5):339–47.
28. Alwadani FA, Wheeler K, Pittaway H, Turner AM. Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Underlying Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: A Systematic Review and Practical Recommendations. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2023;