

## Homens e mulheres: quais as diferenças no desenvolvimento da doença?

**Autora del comentario:** Dra. Catarina Guimarães. MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

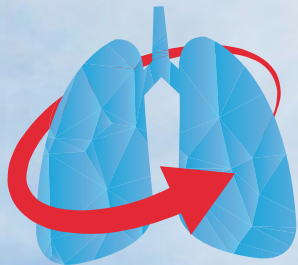
*Hilal Ersöz, María Torres-Durán, Alice M Turner, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez García, Angelo Guido Corsico, José Luis López-Campos, Marc Miravittles, Christian F Clarenbach, Kenneth R Chapman, José M Hernández Pérez, Catarina Guimarães, Eva Bartošovská, Timm Greulich, Miriam Barrecheguren, Andreas Rembert Koczulla, Philipp Höger, Arturo Olivares Rivera, Felix Herth, Franziska C Trudzinski; EARCO study investigators*

**Observational Study. Arch Bronconeumol. 2025 Jan;61(1):22-30. doi: 10.1016/j.arbres.2024.06.019.**

O género tem um papel importante no desenvolvimento de determinadas doenças e na sua evolução. Também na DPOC esta característica é determinante, quer pelas características biológicas, quer pelo aspeto comportamental, quer pelas comorbilidades inerentes a cada género. Para além das diferenças anatómicas, das características hormonais, também a exposição profissional, o consumo de álcool e tabaco, desempenham um papel primordial no desenvolvimento da DAAT no que diz respeito à patologia respiratória e à hepática com diferenças consideráveis entre homens e mulheres.

Foram estudados 1283 indivíduos PI\*ZZ introduzidos no EARCO, 633 do sexo feminino e 650 do sexo masculino, com história tabágica conhecida. Mais mulheres não apresentavam hábitos tabágicos (47,1 % vs. 38,3 %,  $p < 0,001$ ) ou uma carga tabágica mais baixa em UMA (16,8 vs. 19,6,  $p = 0,006$ ). Na exposição ocupacional os homens apresentavam maior exposição a fumos, gases, pó, asbesto, entre outros. O consumo de álcool era mais baixo nas mulheres (29,5 % vs. 39,2 %,  $p < 0,001$ ) bem como a quantificação em unidades de álcool/semana (5,5 vs. 8,4,  $p < 0,001$ ). Em relação às doenças respiratórias as mulheres tinham menos predisposição para a DPOC (40,9 % vs. 56,8 %,  $p < 0,001$ ), enfisema (51,0 % vs. 61,5 %,  $p < 0,001$ ), ou bronquite crónica (2,5 % vs. 6,0 %,  $p = 0,002$ ) mas maior prevalência nas bronquiectasias (23,5 % vs. 13,4 %,  $p < 0,001$ ). Na avaliação funcional respiratória os homens têm uma obstrução brônquica mais grave (62,7 % pred. vs. 73,6 %,  $p < 0,001$ ), maior atingimento na DLCO (61,7 % pred. vs. 64,8 %,  $p = 0,057$ ) e uma menor distancia percorrida na prova da marcha tendo em relação aos valores previstos (62,5 % vs. 67,1 %,  $p = 0,018$ ). Os homens também tinham mais frequentemente patologia hepática (20,2 % vs. 10,6 %,  $p < 0,01$ ) quer cirrose, fibrose ou esteatose. As mulheres apresentaram menos comorbilidades cardiovasculares como o enfarte agudo do miocárdio ( $p = 0,003$ ) e tromboembolismo pulmonar ( $p = 0,026$ ) mas mais doenças do tecido conjuntivo ( $p = 0,024$ ), osteoporose ( $p = 0,001$ ) e depressão ( $p < 0,001$ ). Não houve diferenças nos questionários de avaliação de sintomas ou de qualidade de vida. Também não houve diferenças nas exacerbações.

Estes resultados mostram que há diferenças importantes entre homens e mulheres, quer motivados por diferenças intrínsecas, quer por hábitos comportamentais mais afetos a cada sexo.



## Relação entre a deficiência de alfa 1 antitripsina e o risco de neoplasias - evidência dinamarquesa

**Autora del comentario:** Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

*Nanna J Korsbæk, Eskild M Landt, Sarah C W Marott, Børge G Nordestgaard, Gabrielle R Vinding, Gregor B E Jemec, Morten Dahl.*

**J Intern Med. 2024 Dec;296(6):460-467. doi: 10.1111/joim.20016. Epub 2024 Oct 1**

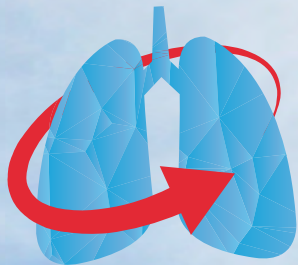
Na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT), a ausência de alfa 1 antitripsina (AAT) em circulação permite o aumento da atividade da elastase neutrofílica, que por sua vez predispõe ao enfisema pulmonar. A atividade da elastase neutrofílica também estimula o crescimento tumoral, pelo que os indivíduos com DAAT e atividade da elastase elevada poderão ter risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias. Esta hipótese já foi alvo de alguns estudos, tendo-se até demonstrado que a inibição da ação da elastase suprime a proliferação de células neoplásicas em alguns tipos de cancro, como pulmão, pâncreas ou mama. Este tipo de estudos são deveras importantes na medida em que, caso se verifique um incremento da susceptibilidade para determinadas neoplasias dos indivíduos com DAAT, o seu rastreio poderá levar a diagnósticos precoces e melhores outcomes, assim como possibilitar investigação sobre os mecanismos de desenvolvimento das neoplasias.

Este estudo, realizado na população dinamarquesa, testou a hipótese de haver uma maior predisposição para neoplasias em indivíduos com DAAT (n = 2702) comparando-os com uma coorte com níveis de AAT normais (n = 26750). Os resultados revelaram que indivíduos com DAAT têm risco aumentado de neoplasia cutânea, leucemia, neoplasia hepática e neoplasias em geral nesta população.

O aumento do risco de hepatocarcinoma será relacionado com a acumulação dos polímeros de AAT no retículo endoplasmático dos hepatócitos, causando stress e lesão celular, com proliferação compensatória que conduz a fibrose hepática e maior susceptibilidade a neoplasia hepática.

A manifestação cutânea melhor estabelecida com DAAT é a paniculite cutânea, que é uma entidade rara e distinta da neoplasia cutânea. No entanto, alguns estudos prévios demonstraram o papel da elastase neutrofílica no fotoenvelhecimento e elastose, que contribuem para o desenvolvimento de cancro da pele.

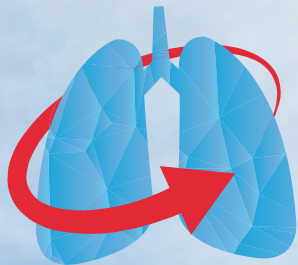
Em relação às alterações sanguíneas, os estudos prévios não são consonantes com os resultados da coorte dinamarquesa de haver uma maior predisposição para leucemia nos indivíduos com DAAT. Os autores colocam a hipótese de que este resultado se possa relacionar com as alterações a nível do retículo endoplasmático e a sua ligação à leucemogénese.



PORTUGAL  
**DAATNEWS**  
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

De acordo com alguns (mas não todos) estudos prévios, não se verificou maior susceptibilidade à neoplasia pulmonar nos indivíduos com DAAT deste estudo, no entanto dada a discrepância de resultados será importante realizar estudos epidemiológicos em larga escala para clarificar os resultados obtidos.

Uma limitação possível deste estudo da população dinamarquesa, para além de incluir apenas caucasianos, é que também incluiu indivíduos com DAAT diagnosticada por rastreio familiar e, portanto, sem doença, sendo que a penetrância clínica poderá ser diferente entre subgrupos.



## Indicação personalizada da terapêutica de reposição no enfisema associado a deficiência grave de alfa-1 antitripsina: uma série de casos

**Autor del comentario:** Dra. Teresa Martín. MD, Pneumologista, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

*Cristina Aljama, Teresa Martin, Galo Granados, Marc Miravittles, Miriam Barrecheguren*

**Case Reports. Ther Adv Respir Dis. 2024 Jan-Dec;18:17534666241271917. doi: 10.1177/17534666241271917**

A deficiência grave de alfa-1 antitripsina (DAAT) apresenta manifestações clínicas variadas, desde formas assintomáticas até diferentes fenótipos de DPOC, asma e bronquiectasias. A heterogeneidade clínica torna difícil prever a evolução individual, e a terapêutica de reposição (TR), único tratamento específico disponível, exige administrações vitalícias semanais ou quinzenais. Apesar das orientações existentes, a decisão de iniciar a TR é desafiante em alguns casos, existindo uma grande variabilidade na sua indicação, mesmo entre especialistas.

Os casos clínicos deste artigo ilustram os dilemas associados ao início ou adiamento da TR:

**1. Indivíduo assintomático:** Mulher de 45 anos com DAAT grave diagnosticada por rastreio familiar, ex-fumadora (8 UMA). Sem alterações funcionais nem enfisema pulmonar. Ficou em vigilância clínica e funcional. Este caso demonstra o dilema entre iniciar TR precocemente ou aguardar sinais de agravamento. As orientações atuais recomendam iniciar TR apenas com doença pulmonar.

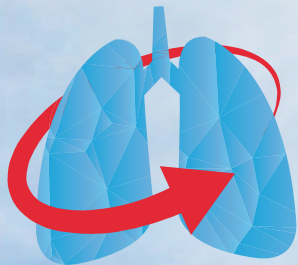
**2. DPOC estável sem TR:** Homem de 61 anos, ex-fumador (24 UMA), com enfisema confirmado. Funcionalmente com obstrução, com FEV1 = 54 % e KCO = 64 %. Otimizadas medidas preventivas e proposta TR que recusou, devido à necessidade de deslocações hospitalares. Manteve estabilidade funcional durante 14 anos. Este caso reflete a imprevisibilidade da progressão individual.

**3. DPOC grave sob TR:** Mulher de 42 anos, ex-fumadora (12 UMA), com exacerbações frequentes e dispneia significativa. Funcionalmente com obstrução, com FEV1 = 58 % e KCO = 53 %. Após iniciar TR, estabilizou sem novas exacerbações ao longo de três anos. Este exemplo salienta a importância de não adiar o tratamento em indivíduos jovens com doença grave.

**4. DPOC muito grave sob TR:** Homem de 46 anos, ex-fumador (24 UMA), proposto para transplante pulmonar por DPOC com FEV1 = 21 %. Após 22 anos sob TR, manteve-se estável, até falecer de doença hepática. O caso evidencia os benefícios da TR em promover estabilidade funcional e melhorar a sobrevivência.

**5. Bronquiectasias estáveis com postergação da TR:** Mulher de 70 anos, diagnosticada aos 58 anos (DAAT e bronquiectasias), manteve-se estável durante 11 anos até declínio funcional após infeção COVID-19. Iniciou TR nessa altura, destacando a importância do seguimento regular para adiar tratamentos exigentes até ao surgimento de sinais de deterioração.

Estes casos destacam a variabilidade clínica da DAAT e a importância de uma abordagem personalizada no início da TR, considerando clínica, estado funcional e fatores de risco. Salienta-se a importância dos centros de referência, com maior experiência nesta decisão.



## Consenso Europeu para a Avaliação e Monitorização da Doença Pulmonar no Défice Grave de Alfa-1 Antitripsina: Recomendações do Grupo EARCO

**Autor del comentario:** Dra. Maria Sucena. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Marc Miravittles, Alice M Turner, Maria Sucena, Jean-François Mornex, Timm Greulich, Marion Wencker, N Gerard McElvaney.

**Respir Res. 2024 Aug 19;25(1):318. doi: 10.1186/s12931-024-02929-5.**

Não obstante ser uma doença genética, as manifestações do défice de alfa-1-antitripsina (DAAT) em idade pediátrica e em adultos são distintas. O enfisema pulmonar não é uma preocupação precoce, sendo o foco colocado na doença hepática e possuindo um espectro alargado, desde crianças assintomáticas, colestase neonatal transitória, até doença hepática severa com necessidade de transplante. Dada esta diversidade e dificuldade de prever o curso da doença em cada indivíduo, os autores propuseram-se assim a investigar possíveis fatores preditores de mau prognóstico.

Neste estudo foram assim analisados os processos de 45 crianças com DAAT, homozigóticas (Pi\*ZZ) ou heterozigóticas compostas (uma mutação Z conjuntamente com outra mutação), seguidos em Gastrenterologia e Hepatologia Pediátrica de um hospital alemão. A amostra era equilibrada em termos de género, estando o genótipo ZZ presente em 87 % dos casos, seguido do SZ (11 %), com idade mediana de 9,1 anos. A maior proporção de doentes (67 %) apresentava-se sem doença ou doença hepática ligeira, sendo em 13 % dos casos considerada severa ou com necessidade de transplante.

As alterações analíticas (aumento de ALT e/ou Gama-GT) foram encontradas frequentemente em todos os graus de severidade de doença, tendo levado ao diagnóstico da mesma em 42 % dos casos. Todas as crianças com doença hepática severa ou transplantados exibiam esta alteração desde o nascimento; contudo, este aumento nos primeiros anos de vida não indicia necessariamente um mau prognóstico, uma vez que na maioria dos casos com alterações analíticas precoces ocorreu posteriormente uma normalização laboratorial.

A icterícia prolongada/colestase neonatal (IP/CN) parece ser um fator de mau prognóstico: todas as crianças transplantadas e 75 % daquelas com doença hepática severa tinham tido IP/CN. Não obstante, este parâmetro isolado é insuficiente para uma classificação fiável, pois esta apresentação foi também descrita numa percentagem substancial de casos com doença ligeira ou assintomática.

Por último, um dado curioso e que nos deve deixar alerta, embora presente em 44,7 % das crianças, a icterícia prolongada ou colestase neonatal apenas desencadeou a marcha diagnóstica de DAAT em 24,4 % dos casos. É assim importante realçar na comunidade médica as manifestações hepáticas do DAAT em idade pediátrica e baixar o limiar de testagem para a doença em qualquer criança com icterícia que se prolongue para além das 3 semanas de vida.