

Artigo original

DPOC: Desafios da Abordagem Medicamentosa na Doença Estável

COPD: Challenges in the Pharmacologic Management of Stable Disease

Ronaldo Nascentes¹

RESUMO

O objetivo desta revisão foi apontar as potenciais dificuldades práticas na abordagem farmacológica da DPOC estável.

Relatamos a nova proposta de classificação clínico-funcional do *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Além disso, mencionamos a necessidade da intervenção terapêutica crônica multidisciplinar, da abordagem para a cessação do tabagismo, da identificação de fenótipos de pacientes com DPOC e de solucionar a baixa aderência ao tratamento inalatório diário. Relacionamos as estratégias e os fármacos mais recentemente recomendados para serem usados na DPOC estável. Enfatizamos a necessidade de uma abordagem específica para o ensino e treinamento do uso dos dispositivos inalatórios. Recomendamos a prevenção infecciosa respiratória e a oxigenoterapia domiciliar prolongada quando necessária. Fazemos menção ao elevado custo financeiro, direto e indireto, do tratamento.

Esperamos, com isso, que o médico possa se tornar mais preciso e seguro na prática diária da abordagem farmacológica no paciente com DPOC estável.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica/terapia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/quimioterapia; Abandono do hábito de fumar.

ABSTRACT

The objective of this review was to highlight the potential practical difficulties in the pharmacological approach to patients with stable COPD.

We report the new clinical-functional classification proposed by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. In addition, we address the need for multidisciplinary therapeutic intervention in chronic COPD, smoking cessation therapy, the identification of COPD phenotypes, and measures to improve adherence to daily inhaled therapy. We also report on the most recently recommended drugs and strategies for the treatment of stable COPD. Furthermore, we emphasize the need for specific instruction and training in the use of inhalers. Moreover, we encourage measures to prevent respiratory infection in COPD patients and recommend long-term home oxygen therapy if necessary. We also address the high direct and indirect financial costs of managing stable COPD.

With this article, we hope that our analysis will help physicians might be more accurate and confident in their day-to-day approach to the pharmacological treatment of patients with stable COPD.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive/therapy; Pulmonary disease, chronic obstructive/drug therapy; Smoking cessation.

1. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Instituto de Doenças do Tórax – HUCFF-IDT – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Conflitos de interesse: Astra-Zeneca, Glaxo Smith Kline, Novartis e Nycomed.

Endereço para correspondência: Ronaldo Nascentes. Avenida Visconde de Pirajá, 550, sala 1310, Ipanema, CEP: 22410-002, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel: 55 21 2512-8183, Fax: 55 21 2274-2775. E-mail: ronaldonascentes@ig.com.br.

PRIMEIRO DESAFIO: CONDIÇÃO SISTÊMICA COM MUITAS LESÕES BRONCOPULMONARES DESTRUTIVAS IRREVERSÍVEIS

A DPOC é uma doença respiratória crônica e progressiva, caracterizada por redução do fluxo aéreo expiratório não completamente reversível. Usualmente está acompanhada de manifestações patológicas extrapulmonares que demandam uma abordagem diagnóstica e terapêutica multidisciplinar. Por esses motivos, a abordagem terapêutica medicamentosa na DPOC é complexa e permanente. Trata-se de uma condição patológica na qual, em muitos casos, existem lesões destrutivas que são irreversíveis e, em muitos outros, coexistem lesões inflamatórias, passíveis de uma maior atuação farmacológica terapêutica (1-4).

Nenhuma das medicações existentes para o tratamento da DPOC se mostrou capaz de modificar o declínio da função pulmonar ao longo do tempo.

As recomendações da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) estabelecem os seguintes objetivos da abordagem terapêutica na DPOC estável (5):

- Reduzir os sintomas: reduzir a dispneia, melhorar a capacidade para o exercício e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida relacionada à doença.
- Reduzir o risco futuro: reduzir a queda da função pulmonar, reduzir a frequência das exacerbações e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade.

SEGUNDO DESAFIO: IDENTIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS

A identificação de fenótipos, pelos quais os pacientes compartilham um mesmo mecanismo biológico ou fisiopatológico subjacente, permite prever um perfil similar de resposta terapêutica. Alguns grupos farmacológicos estão indicados apenas para alguns fenótipos da DPOC, apresentando melhor eficácia (6).

TERCEIRO DESAFIO: ABORDAGEM DO VÍCIO DO TABAGISMO

A cessação do tabagismo retira do paciente a agressão de milhares de substâncias químicas com potencial nocivo ao aparelho respiratório nas pessoas susceptíveis.

É a medida mais efetiva e com melhor custo-efetividade na redução do risco de desenvolvimento e na interrupção da progressão da DPOC. O benefício fisiopatológico respiratório de parar de fumar é mais pronunciado quanto mais precoce ele ocorrer (7,8), já que reduz a progressão do dano broncopulmonar e promove a queda na velocidade da perda funcional.

A cessação do tabagismo requer uma grande motivação por parte do paciente, muitas vezes incentivada pelo seu médico e/ou por campanhas públicas. Existem várias terapias farmacológicas parcialmente efetivas para a abordagem da dependência do tabaco, que devem ser utilizadas, preferencialmente, de forma combinada (9). A terapêutica de reposição de nicotina

aumenta a tolerância à abstinência ao tabaco, sendo mais eficaz quando combinada ao uso de alguns antidepressivos, à terapia comportamental e à psicoterapia. Os antidepressivos devem ser iniciados uma semana antes da data prevista para a cessação definitiva do tabagismo e devem ser utilizados com acompanhamento psiquiátrico.

As contraindicações à terapêutica de reposição de nicotina são a doença coronariana instável e/ou o acidente vascular encefálico recente e/ou a doença péptica não tratada.

QUARTO DESAFIO: MOMENTO ADEQUADO PARA A INDICAÇÃO DE CADA ESTRATÉGIA FARMACOLÓGICA

O tratamento farmacológico na DPOC é utilizado para reduzir os sintomas e/ou suas complicações. Os pacientes devem ser periodicamente monitorados para se determinar o momento adequado para o início da abordagem farmacológica e para os necessários ajustes terapêuticos evolutivos. Embora a espirometria forçada avalie objetivamente a intensidade fisiopatológica da obstrução ao fluxo aéreo expiratório, mais recentemente tem-se sugerido que a melhor abordagem terapêutica da DPOC deva ser determinada pela sua combinação com a intensidade dos sintomas (escala do *Medical Research Council* ou *COPD Assessment Test*) e com a frequência anual de exacerbações do paciente (5). A nova graduação se divide em A (classe funcional GOLD 1 ou 2, oligossintomáticos e “não exacerbadores”); B (classe funcional GOLD 1 ou 2, sintomáticos e “não exacerbadores”); C (classe funcional GOLD 3 ou 4, oligossintomáticos e “exacerbadores frequentes”); e D (classe funcional GOLD 3 ou 4, sintomáticos e “exacerbadores frequentes”).

QUINTO DESAFIO: NECESSIDADE DE USO DIÁRIO DE VÁRIOS MEDICAMENTOS

A aderência ao tratamento é um determinante primário do sucesso do tratamento (10). A necessidade do uso de medicações inalatórias, várias vezes ao dia e por todos os dias restantes de vida do portador de DPOC, requer um grande exercício de confiança na orientação médica e de autodisciplina pelo paciente. Esse uso farmacológico constante pode acrescentar inúmeros efeitos colaterais adversos. Nesse momento, caberá ao médico utilizar o seu poder de convencimento (evidências objetivas e carisma) para que o paciente possa atingir um bom desfecho clínico.

Os broncodilatadores são fármacos que podem reduzir as medidas de resistência ao fluxo aéreo expiratório com conseqüente melhora no esvaziamento pulmonar, reduzindo a hiperinsuflação em repouso e durante o esforço (5). Os broncodilatadores devem ser prescritos na presença de sintomas, embora a resposta clínica, muitas vezes, possa ser modesta. Essas drogas devem ser empregadas preferencialmente pela via inalatória, como terapêutica de uso regular e como tera-

pêutica de resgate. Os broncodilatadores mais estudados para esse fim são os seguintes:

- β 2-agonistas (com efeitos de curta duração, longa duração e de ultralonga duração)
- Anticolinérgicos (com efeitos de curta duração e de ultralonga duração)
- Teofilina (de liberação prolongada)
- A combinação, parcial ou total, dessas drogas

Os β 2-agonistas adrenérgicos e/ou os anticolinérgicos de curta duração são sugeridos como acréscimo, quando necessário, em qualquer estágio da doença. Os broncodilatadores de longa duração ou de ultralonga duração são mais convenientes, pois aumentam a eficiência broncodilatadora e facilitam a aderência ao tratamento (11,12).

Os broncodilatadores anticolinérgicos podem ser prescritos isoladamente ou em associação com os beta-adrenérgicos, podendo produzir maior broncodilação do que quando usados isoladamente (13).

Os principais anticolinérgicos são o brometo de ipratrópio, de curta duração (entre 4 e 6 h de duração), e o tiotrópio, com efeito aproximado de 24 h de duração. O tiotrópio é um anticolinérgico com seletividade para receptores muscarínicos M1 e M3.

Os glicocorticosteroides na terapêutica da DPOC estável estão limitados a indicações específicas. Os glicocorticosteroides por via inalatória (14,15), embora não alterem a taxa de declínio do VEF₁ na DPOC, podem reduzir em cerca de 20% o número de episódios de exacerbação nos pacientes com VEF₁ < 50% do previsto, sendo recomendados para pacientes graves ou muito graves, com fenótipo bronquítico e com frequentes exacerbações.

Um estudo (16) com três anos de observação da utilização da associação de um β 2-agonista de longa duração (salmeterol) com um glicocorticoide inalatório (propionato de fluticasona) identificou que houve uma significativa redução na taxa de declínio do VEF₁ em portadores de DPOC graves ($p < 0,003$). Outro estudo também revelou que os portadores de DPOC grave e muito grave que usaram essa associação tiveram menos exacerbações que aqueles que usavam salmeterol isoladamente (17).

As metilxantinas podem ser utilizadas como drogas coadjuvantes, já que possuem um efeito clínico apenas modesto e frequentes efeitos colaterais (18).

Um novo grupo de fármacos, os inibidores seletivos da fosfodiesterase 4 (iPDE4), reduz a inflamação pela inibição da degradação do AMP cíclico intracelular. O roflumilast, droga de uso oral, usada em portadores de DPOC moderada e grave, com fenótipo bronquítico e com exacerbações frequentes, reduz a frequência das exacerbações e melhora a qualidade de vida relacionada à saúde (19,20).

Não existem evidências consistentes de que a nebulização com solução salina, o uso de agentes mucolíticos, de xaropes expectorantes (ambroxol e carbo-

cisteína), de imunorreguladores, de antitussígenos ou de antioxidantes tenham um papel relevante na abordagem terapêutica da DPOC estável (21).

SEXTO DESAFIO: MINIMIZAR E/OU CONTORNAR OS EFEITOS COLATERAIS ADVERSOS EM TRATAMENTOS CONTÍNUOS

Os efeitos adversos dos β 2-agonistas adrenérgicos são dose dependente, sendo mais comuns a palpitação e o tremor fino de extremidades. Hipocalemia, hiperglicemia, arritmias cardíacas e outros efeitos colaterais podem ocorrer ocasionalmente em pacientes susceptíveis (22).

Os anticolinérgicos inalatórios atualmente disponíveis são pouco absorvidos. Efeitos colaterais, como boca seca, retenção urinária e eventos cardíacos, são incomuns. Pode ocorrer aumento da pressão ocular quando o produto é direcionado para os olhos em pacientes com glaucoma.

Os pacientes que usaram o glicocorticoide inalatório isolado ou em combinação apresentaram maior probabilidade de pneumonia (23).

Todos os medicamentos de uso inalatório podem ter seus efeitos sistêmicos minimizados com a lavagem da cavidade oral com água imediatamente após o seu uso.

A glicocorticoterapia sistêmica regular não está recomendada nos pacientes estáveis. Em geral, esses pacientes apresentam resistência aos efeitos anti-inflamatórios dessas drogas, implicando em marcantes efeitos colaterais adversos (24).

As metilxantinas podem apresentar frequentes efeitos colaterais (náuseas, vômitos, cefaleia, insônia, pirose, arritmias cardíacas e crises convulsivas do tipo "grande mal") e interações medicamentosas (macrolídeos e fluoroquinolonas) que dificultam o seu manejo. A terapêutica com essas drogas deve ser acompanhada com a mensuração periódica do seu nível sérico, devendo, no caso da aminofilina, ser mantido idealmente entre 8 e 12 μ g/mL.

Os efeitos colaterais mais comuns dos iPDE4 são náuseas, hiporexia, dor abdominal, diarreia, alterações do sono e cefaleia, que poderão ser minimizados com a redução da dose e no decorrer do seu uso (25).

SÉTIMO DESAFIO: NECESSIDADE DE UMA ABORDAGEM ESPECÍFICA APENAS PARA O ENSINO E TREINAMENTO DO USO DOS DIFERENTES DISPOSITIVOS INALATÓRIOS

A escolha do dispositivo inalatório depende da disponibilidade, dos custos e da avaliação do médico em relação à habilidade cognitiva de cada paciente. Vários pacientes, especialmente os idosos, podem ter problemas na coordenação entre o tempo de liberação da droga e o início da inspiração quando utilizam inaladores pressurizados ("bombinhas"). Nessas situações, os inaladores de pó, por serem dependentes do fluxo inspiratório, parecem ser mais apropriados,

sobretudo aqueles em que se é permitido verificar se a droga alvo foi completamente inalada pelo paciente. Na presença de fluxos inspiratórios muito baixos, a deposição da droga pode ser predominantemente nas vias aéreas centrais, não permitindo atingir o benefício desejado. Nesses casos, a veiculação de drogas broncodilatadoras através da nebulização ou de inaladores pressurizados (com hidrofluoralcão como gás propolente) pode ser mais eficiente.

O ensino específico inicial para a utilização de cada dispositivo inalatório requer a dispensação de um tempo adicional nas consultas médicas ou um atendimento adicional de enfermagem ou de fisioterapia, com profissionais treinados para esse específico fim. Esse tempo adicional de consulta também é aconselhável em atendimentos subsequentes para a verificação da correção do uso e, frequentemente, o reforço do ensino da técnica de uso do dispositivo empregado.

OITAVO DESAFIO: PREVENÇÃO INFECCIOSA RESPIRATÓRIA

A proposta de vacinação pode ser considerada um desafio de conscientização, já que há, por grande parcela da população, o receio das potenciais complicações das vacinas.

A vacinação anual para o vírus influenza reduz a frequência da gripe (e suas complicações) e a mortalidade em pacientes com DPOC em cerca de 50%. A aplicação da vacina antipneumocócica está recomendada para todos os pacientes com DPOC, com o objetivo de prevenir exacerbações infecciosas bacterianas graves que possam implicar em hospitalização.

NONO DESAFIO: MITO E RECEIO DA UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS GASOSOS: OXIGÊNIO MEDICINAL

Nos portadores de DPOC, a oxigenoterapia domiciliar prolongada está indicada nos pacientes com insuficiência respiratória crônica ou aguda (26-28). Fica re-

servada apenas para aqueles com acentuada hipoxemia ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) em repouso ou com PaO_2 entre 56 e 59 mmHg acompanhada de policitemia ou cor pulmonale. Deve ser empregada por pelo menos 15 h diárias. A oxigenoterapia também deve ser utilizada durante o exercício em pacientes que apresentem dessaturação ($\text{SpO}_2 \leq 89\%$) apenas durante o esforço físico. Objetiva-se manter a $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ ou $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg, suficiente apenas para corrigir a hipoxemia grave (sobretudo naqueles que apresentam insuficiência ventilatória crônica), potencialmente causadora de hipertensão arterial pulmonar, cor pulmonale, arritmias cardíacas ou insuficiência coronariana aguda. Os concentradores de oxigênio, movidos a corrente elétrica ou portáteis, costumam ser mais adequados para esses pacientes.

DÉCIMO DESAFIO: SITUAÇÕES ESPECIAIS

Pacientes com deficiência absoluta de alfa-1 antitripsina, glicoproteína natural protetora do dano pulmonar, são candidatos à reposição da mesma. Essa reposição, que é parenteral e periódica, está limitada para aqueles com dosagem de alfa-1 antitripsina abaixo de 30 mg/dL e quando o paciente encontra-se na classificação funcional GOLD 2 ou 3. Trata-se de um tratamento de elevado custo financeiro e de resultados clínicos ainda duvidosos (29).

DÉCIMO PRIMEIRO DESAFIO: CUSTO FINANCEIRO DO TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da DPOC sintomática possuem um elevado custo financeiro direto mensal. São pacientes com múltiplas comorbidades que demandam uma grande variedade de fármacos para abordá-las. Deve-se ainda levar em consideração o custo indireto, como a falta ao trabalho, o aumento do consumo da energia elétrica, as medicações de resgate, o deslocamento para as unidades emergenciais de saúde, entre outros.

REFERÊNCIAS

- Barnes PJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2000; 343:269-280. (PATOLOGIA)
- Hogg JC. Pathophysiology of Airflow Limitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet.* 2004; 364:709-721.
- Agusti A, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J et Busquets X. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J.* 2003; 21:347-360. (co-morbidades)
- Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ and Make BJ. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5:549-555. (co-morbidades)
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Revisited 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>
- Shirtcliffe P, Weatherall M, Traversa J and Beasley R. The Multiple Dimensions of Airways Disease: Targeting Treatment to Clinical Phenotypes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17:72-8.
- Fletcher C, Peto R. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction. *Br Med J.* 1977; 1:1645-8.
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, and Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited: An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:3-10.
- Araújo AJ, Menezes AMB, Dórea AJPS, Torres BS, Viegas CAA, Silva CAR et al. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2004; 30:suppl2.
- WHO. Chronic Diseases and Health Promotion. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Batram C, Charlton SJ, Cuenoud B, Dowling MR, Fairhurst RA, Farr D, et al. In vitro and in vivo Pharmacological Characterization of 5-[(R)-2-(5,6-Diethyl-indan-2-

- ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (Indacaterol), a Novel Inhaled β_2 Adrenoceptor Agonist with a 24-h Duration of Action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317:762–70.
12. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008; 359:1543-1554).
 13. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In Chronic Obstructive Pulmonary Disease, a Combination of Ipratropium and Albuterol is More Effective Than Either Agent Alone. An 85-day Multicenter Trial. *Chest.* 1994; 105:1411-19.
 14. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Fluticasone Propionate in Patients with Moderate to Severe COPD: the ISOLDE Trial. *BMJ.* 2000; 320:1297-1303.
 15. The Lung Health Study Research Group. Effect of Inhaled Triamcinolone on the Decline in Pulmonary Function in COPD. *N Eng J Med.* 2000; 343:1902-9.
 16. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178:332-8.
 17. Kardos P, Wencker M, Glaab T, et Vogelmeier K. Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:144-9.
 18. Barnes PJ. Theophylline for COPD. *Thorax.* 2006; 61(9):742.
 19. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast - an Oral Anti-inflammatory Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2005; 366:563-571.
 20. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh D, Brose M, Martinez FJ et Rabe KF, for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Long Acting Bronchodilators: Two Randomised Clinical Trials. *Lancet.* 2009; 374:695-703.
 21. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a Randomized Placebo-controlled Trial. *Lancet.* 2005; 365:1552-1560.
 22. Rennard SI. Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lancet.* 2004; 364:791-802. (Efeitos colaterais medicamentosos na DPOC)
 23. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:775-789.
 24. McEVoy CE, ENSRUD KE, BENDER E, GENANT HK, YU W, GRIFFITH JM and NIEWOEHNER DE. Association between Corticosteroid Use and Vertebral Fractures in Older Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998; 157:704-709.
 25. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, Mclvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, et Fabbri LM. Effect of 1-Year Treatment with Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:154-161.
 26. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or Nocturnal Oxygen Therapy in Hypoxemic Chronic Obstructive Lung Disease: a Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 1980; 93:391–398.
 27. Medical Research Council Working Party. Long-term Domiciliary Oxygen Therapy in Chronic Hypoxic Cor Pulmonale Complicating Chronic Bronchitis and Emphysema. *Lancet.* 1981; 1:681–686.
 28. Croxton TL and Bailey WC for the NHLBI Working Group on Long-term Oxygen Treatment in COPD. Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:373-378.
 29. American Thoracic Society/European Respiratory Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168:818–900.