



Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina: traz benefícios para a prevenção ou evolução do paciente com DPOC?

Irma Godoy¹

A alfa-1 antitripsina (AAT) é uma proteína cuja principal função é a inibição da elastase neutrofílica. O gene que codifica a AAT se transmite por herança mendeliana simples, de forma autossômica codominante por meio de dois alelos, um de cada progenitor. O alelo normal se denomina Pi*M, e os alelos deficientes mais comuns são o Pi*S e o Pi*Z, que codificam proteínas anormais que se polimerizam no fígado e, assim, 80-90% das AATZ e 40-50% das AATS são retidas dentro dos hepatócitos, agrupadas em polímeros. A perda da atividade antiinflamatória e antiproteolítica associada aos efeitos pró-inflamatórios dos polímeros contribuem para a degradação proteica e a exacerbação da inflamação, resultando em risco aumentado de desenvolvimento de DPOC, com predomínio de enfisema, principalmente em fumantes.

A deficiência de AAT (DAAT) é uma doença rara e, como a maioria delas, é subdiagnosticada. O diagnóstico é geralmente tardio (idade média de 45 anos), e as estimativas sugerem que 85% dos pacientes em potencial não têm diagnóstico.⁽¹⁾ Esses achados indicam a baixa adesão às recomendações da Organização Mundial da Saúde e às diretrizes da Sociedade Americana de Tórax e da Sociedade Europeia de Pneumologia, que indicam que os pacientes com DPOC ou obstrução persistente das vias aéreas sejam testados para a deficiência.^(2,3) O conhecimento insuficiente sobre a doença, sobre os testes necessários para o diagnóstico, a disponibilidade dos mesmos e sobre o algoritmo necessário para confirmar o diagnóstico são potenciais razões para o subdiagnóstico.

A prevalência da DAAT é variável, dependendo da população estudada. Determinar a prevalência de predisposição genética em populações doentes irá inevitavelmente superestimar a prevalência na população geral e, ao contrário, restringir o rastreamento a população geral saudável pode subestimar a prevalência geral. Na Europa, as maiores prevalências da mutação Pi*Z ocorrem nos países da região oriental norte, com uma frequência do gene entre 0,029 e 0,049.⁽⁴⁻⁶⁾ Nos EUA, a prevalência é similar (0,019-0,030).^(7,8) Na Ásia, a prevalência é extremamente baixa (0,006).⁽¹⁾

Os dados do estudo publicado no presente número do JBP por Russo et al.⁽⁹⁾ avaliaram de forma inédita a prevalência de DAAT em 926 pacientes com DPOC de cinco estados brasileiros. A possibilidade da presença dessa deficiência foi estabelecida utilizando-se o ponto de corte de AAT em amostras de sangue seco em cartão < 2,64 mg/dl. Os pacientes com valores abaixo do ponto de corte foram submetidos à dosagem sérica e, para aqueles com concentração < 113 mg/dl, foi realizado o sequenciamento genético. Nos casos ainda duvidosos, foi realizado o sequenciamento do gene *SERPINA*. Dos

pacientes estudados, 9,2% apresentaram valores que indicavam a necessidade de investigação adicional, 2,6% apresentavam valores de AAT < 113 mg/dl, e a prevalência de Pi*Z foi de 0,8%, similar à descrita em outros países, segundo os autores.⁽⁹⁾

O estudo reforça a necessidade de investigação da DAAT em pacientes com DPOC, de acordo com as recomendações e diretrizes acima mencionadas.^(2,3) A alternativa a essa estratégia é priorizar a investigação para grupos de risco específicos, que incluem pacientes com enfisema de início precoce e/ou predominantemente em lobos inferiores ou com *clusters* familiares de DPOC e parentes de primeiro grau de indivíduos diagnosticados com DAAT moderada ou grave.⁽¹⁰⁾ O teste deve ser realizado também em indivíduos com doença hepática inexplicada, incluindo recém-nascidos, crianças e adultos, assim como adultos com paniculite necrotizante. O teste é sugerido em adultos com bronquiectasia sem etiologia definida, adolescentes com padrão obstrutivo persistente e com vasculite cANCA positiva.⁽¹¹⁾

Levando em consideração que o principal fator de risco em indivíduos com DAAT é o tabagismo, que promove o aparecimento precoce de DPOC comparativamente aos indivíduos não fumantes,⁽¹²⁾ a identificação precoce dessa doença permite a tomada de medidas preventivas, sendo que as mais importantes delas são evitar o tabagismo (ativo e passivo) e a exposição a poluentes ambientais, fatores determinantes do prognóstico dos portadores dessa deficiência. A identificação precoce permite ainda monitorizar a função pulmonar e avaliar a decisão terapêutica a administrar a terapia suplementar enquanto o paciente ainda tem função pulmonar relativamente preservada. O tratamento de pacientes com DPOC e DAAT inclui a terapia usual para a doença (cessação do tabagismo, vacinação, uso de broncodilatadores, reabilitação e oxigenoterapia domiciliar prolongada, quando indicada).⁽¹⁰⁾ O tratamento específico de reposição com administração de concentrado purificado de AAT do plasma humano está disponível no Brasil.⁽¹¹⁾ A terapia é extremamente cara (aproximadamente US\$ 100.000,00/ano), as indicações e eficácia não estão bem definidas, e a terapia não é recomendada pelo *National Institute for Health and Care Excellence*,⁽¹³⁾ embora possa ser considerada em pacientes jovens com DPOC, de acordo com a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (evidência C).^(14,15)

Em resumo, apesar das recomendações da Organização Mundial da Saúde e da Sociedade Americana de Tórax/Sociedade Europeia de Pneumologia, muitos médicos e pacientes com DPOC desconhecem completamente o risco de aumento rápido da obstrução das vias aéreas

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

devido à DAAT. Com a disponibilidade de boas intervenções para auxiliar a cessação tabágica, testar os pacientes com DPOC, principalmente aqueles de maior risco, para identificar os portadores de DAAT é importante e justificável. No tratamento, os esforços

devem ser direcionados para o diagnóstico precoce da obstrução ao fluxo aéreo e evitar a exposição aos fatores de risco, principalmente o tabagismo, a mais importante intervenção para diminuir a progressão da doença.

REFERÊNCIAS

1. Greulich T, Vogelmeier CF. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis*. 2016;10(1):72-84. <http://dx.doi.org/10.1177/1753465815602162>
2. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
3. American Thoracic Society; European Respiratory. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
4. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin MZ heterozygotes: A longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00006>
5. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med*. 1998;92(3):367-77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90278-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90278-5)
6. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197606102942404>
7. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.3.370>
8. Morse JO, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Relation of protease inhibitor phenotypes to obstructive lung diseases in a community. *N Engl J Med*. 1977;296(21):1190-4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197705262962102>
9. Russo R, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, Lundgren F, et al. Prevalence of deficiency of alpha-1 antitrypsin and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-16.
10. Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, et al. How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency? *PLoS One*. 2015;10(8):e0135316. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135316>
11. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-59. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>
12. Petrasche I, Fijalkowska I, Zhen L, Medler TR, Brown E, Cruz P, et al. A novel antiapoptotic role for alpha1-antitrypsin in the prevention of pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1222-8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200512-1842OC>
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [homepage on the Internet]. London: NICE; c2016 [updated 2010 Jun; cited 2016 Jul 18]. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guidelines [CG101]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/chapter/1-guidance>
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet] Bethesda: GOLD [cited 2016 Jan 11]. Available from: <http://goldcopd.org/>
15. Stoller JK. Alpha-1 antitrypsin deficiency: An underrecognized, treatable cause of COPD. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(7):507-14.