

BMJ Best Practice

Deficiência de alfa 1-antitripsina

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	15
Tratamento	17
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
Novidades	23
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	25
Prognóstico	26
Diretrizes	27
Diretrizes de diagnóstico	27
Diretrizes de tratamento	27
Nível de evidência	29
Referências	30
Imagens	37
Aviso legal	40

Resumo

- ◇ Distúrbio genético com padrão de herança autossômico e expressão codominante de alelos.
- ◇ As manifestações pulmonares e hepáticas incluem enfisema, DPOC e cirrose.
- ◇ A granulomatose com poliangiíte (conhecida anteriormente como granulomatose de Wegener) e a paniculite necrosante não são complicações frequentes, mas podem exigir o diagnóstico.
- ◇ Os níveis de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática, a fenotipagem da proteína (chamada tipagem Pi) e a genotipagem da proteína podem ser necessários para o diagnóstico. Alelos raros podem precisar de sequenciamento do gene.
- ◇ A terapia intravenosa de aumento de AAT beneficia alguns pacientes.

Definição

A deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é um distúrbio genético codominante autossômico (ou seja, 1 alelo é herdado de cada genitor e cada alelo é expresso igualmente) resultante de mutações no alelo da AAT no locus inibidor da protease (IP). Mutações no alelo PI* fazem com que a atividade do inibidor específico da protease alfa 1-antitripsina seja ineficaz. A alfa 1-antitripsina é a enzima responsável por neutralizar a elastase neutrofílica e prevenir danos inflamatórios ao tecido pulmonar.[1] [2] As variantes da enzima também podem polimerizar e acumular-se no fígado, resultando em insuficiência hepática. A alfa 1-antitripsina também é conhecida como inibidor da alfa 1-proteinase.

Epidemiologia

A prevalência de doença clinicamente relevante decorrente de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) não é a mesma que a prevalência do genótipo responsável (geralmente, PI*ZZ). O maior estudo de rastreamento do genótipo PI*ZZ foi realizado na Suécia e relatou uma prevalência de 1 em cada 1600 bebês nascidos vivos.[6] Estima-se que a prevalência de deficiência de AAT na população geral na Europa ocidental seja de 1 em 2500.[7]

Nos EUA, a prevalência de deficiência de AAT em pessoas com DPOC foi calculada indiretamente a partir de 2 estudos: uma pesquisa nacional de saúde (National Health Information Survey), de 2002, que determinou a prevalência de enfisema; e uma que rastreou indivíduos com DPOC para deficiência de AAT. Inferiu-se que 59,000 pessoas nos EUA têm DPOC como resultado de deficiência de AAT.[8] [9] [10] Três estudos diretos de triagem neonatal nos EUA demonstraram uma prevalência entre 1 em 5097 e 1 em 2857.[11] [12] [13] Uma pesquisa genética indireta nos EUA determinou a frequência do alelo Z e estimou que 59,047 indivíduos carreguem o genótipo.[14] Embora os 2 alelos mais associados à doença (S e Z) tenham sido documentados em todos os grupos raciais, pessoas brancas carregam as maiores frequências desses alelos.[15] [16]

Evidências limitadas sugerem que a doença pulmonar sintomática seja mais prevalente em homens PI*ZZ que em mulheres PI*ZZ. No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[17] [18] [19] [20] A idade média de manifestação de doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT é tipicamente entre 32 e 41 anos.[21] As manifestações mais comuns são o enfisema panacinar e a doença pulmonar obstrutiva associada.

O envolvimento hepático pode ser evidente em neonatos, sendo a segunda causa mais comum de transplante de fígado em crianças. A mortalidade é alta em neonatos com doença hepática grave, e pode ocorrer morte na primeira década de vida. A doença hepática também é a manifestação mais comum em adultos mais velhos não fumantes com deficiência de AAT que não tiveram enfisema, embora isso seja relativamente incomum.

Etiologia

A deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é causada por redução dos níveis de AAT plasmática circulante, decorrente da herança dos alelos responsáveis. O padrão de herança é autossômico, e a expressão dos alelos é codominante. Isso significa que todos os indivíduos têm 2 alelos AAT, e é a expressão de ambos que contribui para a variância fenotípica. Especificar o genótipo pelo formato PI*[alelo A][alelo B] garante maior precisão quando se faz referência à condição de pacientes específicos.[2]

A inflamação pulmonar na deficiência de AAT é exacerbada pelo tabagismo, que desencadeia a degradação da matriz extracelular por elastases secretadas por neutrófilos na ausência de um contrabalanço pelas antiproteases. A caracterização da inflamação em camundongos transgênicos e em pulmões humanos explantados demonstrou que os polímeros do fenótipo ZZ invocam uma resposta pró-inflamatória, o que sugere que alterações enfisematosas na deficiência de AAT são causadas por mais que um mero desequilíbrio entre a AAT e as elastases.[22]

O efeito do tabagismo em indivíduos heterozigóticos AAT foi quantificado em um estudo conduzido em famílias no qual a função pulmonar de indivíduos PiMZ foi comparada à de indivíduos PiMM. Não houve diferença na função pulmonar (% de volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] predito, razão VEF1/capacidade vital forçada [CVF]) entre indivíduos PiMM e PiMZ que nunca fumaram. Entre aqueles que já fumaram, a função pulmonar foi significativamente pior em indivíduos PiMZ (razão VEF1/CVF 0.71 versus 0.77, $p=0.001$; % de VEF1 predito: 84.6 versus 96.4, $p=0.0006$). Esses dados sugerem uma influência importante do tabagismo na função pulmonar em indivíduos heterozigóticos.[23]

Fisiopatologia

O mecanismo que reduz os níveis de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática depende da mutação específica do alelo do inibidor da protease.

O alelo Z é caracterizado por uma mutação pontual que causa polimerização da proteína em folha-beta e subsequente agregação no fígado, no qual a maior parte das enzimas é produzida.[24] A retenção de polímeros no fígado pode causar icterícia, hepatite, cirrose e, em casos graves, carcinoma hepatocelular e morte na primeira década de vida.

A não secreção de AAT funcional na circulação também reduz a quantidade de AAT disponível para a atividade de proteases no pulmão, causando dano pulmonar sem oposição decorrente da elastase neutrofílica e outras metaloproteinases da matriz.[25] [26] [27]

O alelo S (o outro alelo anormal comum) também ocorre por uma mutação pontual, mas a patogênese resulta no processamento pós-translacional insuficiente, o que resulta em proteólise intracelular e níveis plasmáticos circulantes reduzidos.[2]

Os níveis séricos reduzidos, independentemente do mecanismo, podem causar respostas inflamatórias no pulmão. Isso costuma ser iniciado com o tabagismo e envolve a degradação da matriz extracelular do pulmão por elastases secretadas por neutrófilos na ausência de um contrabalanço pelas antiproteases. Como resultado, há alterações enfisematosas.

Classificação

Nível da enzima funcional na deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT)

- Normal: níveis normais de AAT plasmática circulante (>20 micromoles/L).[3]
- Deficiência: AAT plasmática circulante reduzida (<20 micromoles/L).[3]
- Nulo: AAT plasmática circulante não detectável.[3]
- Disfuncional: níveis normais de AAT plasmática circulante, mas a atividade da enzima é reduzida.[3]

- Limiar de proteção: considera-se que níveis de AAT <11 micromoles/L ofereçam proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[4]

Designação alfabética dos alelos

Todos os indivíduos têm 2 alelos de AAT. Os alelos são designados por letras de A-Z, conferindo variância fenotípica. Especificar o genótipo pelo formato PI*[alelo A][alelo B] garante maior precisão quando se faz referência à condição de pacientes específicos.[2] Cada alelo, normal ou anormal, é designado por uma letra. A letra atribuída a cada alelo é uma indicação de seu movimento no gel de eletroforese em relação aos outros >120 alelos conhecidos de AAT. A letra 'A' representa a variante de movimento mais rápido no gel de eletroforese, e a letra 'Z' representa a variante mais lenta.[5]

O alelo normal é designado 'M'. Assim, 2 cópias normais formariam um MM. Um exemplo de portador seria MZ, e um exemplo de paciente com deficiência de AAT seria ZZ.

Em razão do grande número de alelos possíveis, há centenas de possíveis genótipos (e fenótipos). O alelo mais comumente associado à deficiência clínica de AAT é o alelo Z. O alelo S é outra variante comum que resulta em expressão reduzida de AAT funcional, embora não tão grave quanto com o alelo Z.

Qualquer combinação de alelos cuja expressão resulte em níveis de AAT abaixo do limiar de proteção no pulmão tem maior probabilidade de contribuir para doenças pulmonares. O fenótipo PI*ZZ é uma manifestação específica conhecida por causar doença pulmonar. Porém, fenótipos intermediários também predisõem à doença. Por exemplo, indivíduos PI*MZ têm 1 alelo com expressão normal de AAT, mas 1 alelo que resulta em uma quantidade significativamente reduzida de proteína funcional. A natureza codominante dos alelos de AAT significa que o fenótipo resultante fica entre o esperado em um paciente com níveis normais de AAT e o esperado em um paciente com deficiência grave de AAT, como se observa com o genótipo PI*ZZ. O alelo Z também é a causa da doença hepática na deficiência de AAT (em função do acúmulo de proteína variante). Há poucas evidências que sustentam a contribuição de outras proteínas AAT variantes para a doença hepática.

Prevenção primária

Não há prevenção primária para a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT); porém, manifestações pulmonares e hepáticas graves podem ser prevenidas abandonando o hábito de fumar, evitando a poluição atmosférica e o álcool e vacinação contra a hepatite.

Rastreamento

População em geral

Uma vez que a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é incurável e que muitos pacientes (especialmente não fumantes) têm uma expectativa de vida normal, não há um rastreamento rotineiro dessa doença, exceto para fins de pesquisa.[3] [47]

Teste para fatores predisponentes

O rastreamento genético é recomendado para irmãos de indivíduos homozigotos para a variante anormal da AAT, como o PI*ZZ.[3] Deve-se discutir o rastreamento de filhos, pais e parentes distantes, mas eles podem, com razão, aceitá-lo ou recusá-lo. O rastreamento genético deve ser discutido com todos os parentes de indivíduos heterozigotos.

Exames de portador em um contexto reprodutivo

O rastreamento genético deve ser discutido com indivíduos com risco elevado de deficiência de AAT e com os parceiros dos que têm a deficiência.[3]

Doença pulmonar obstrutiva crônica

Os testes para descartar deficiência de AAT devem ser realizados em todos os pacientes com DPOC.[28]

Asma

As recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society sugerem o rastreamento de pacientes com asma que têm obstrução persistente do fluxo aéreo, mesmo após terapia agressiva com broncodilatadores.[3] Um algoritmo sugerido para o rastreamento da deficiência de AAT na asma recomenda primeiramente a genotipagem para os alelos S e Z. Se um deles for detectado, deve ser realizada a medição da AAT sérica.[48]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 39 anos de idade apresenta-se pela terceira vez em 2 anos (em cada ocasião para um médico diferente) para avaliação de tosse produtiva intermitente e crescente dispneia ao esforço. Ele tem história de tabagismo de 15 maços-ano, relata uma expectoração ocasional grossa e amarela e diz ter dificuldades para manter o fôlego quando brinca com seus filhos. Sua história médica revela asma leve intermitente, controlada com um inalador de salbutamol. Os sintomas persistiram apesar do abandono do tabagismo, e as exacerbações da asma ficaram mais frequentes, com alguns ataques sem resposta ao salbutamol. O exame físico revela um homem de aparência saudável no geral. Durante o exame físico, ele apresenta tosse, com subsequente sibilância na ausculta e uma fase expiratória prolongada. O exame cardíaco é normal. A espirometria demonstra volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 40% de seu valor predito.

Outras apresentações

Pacientes com manifestações pulmonares também podem se apresentar com fadiga, constrição torácica e/ou intolerância ao exercício. Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com icterícia, esclerótica icterícia, testes da função hepática anormais, fadiga, asterixis (flapping), encefalopatia hepática, sangramento/hematomas e/ou varizes esofágicas. O carcinoma hepatocelular apresenta-se com o agravamento da função hepática, exames de imagem do fígado anormais, níveis crescentes de alfafetoproteína em exames laboratoriais e, por vezes, dor.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

As maiores manifestações de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) são hepáticas e pulmonares.

- As manifestações mais comuns são o enfisema panacinar e a doença pulmonar obstrutiva associada.[3] Evidências sugerem que quase 60% dos pacientes desenvolvem doença pulmonar grave.[21]
- Pode haver bronquiectasia, mas a associação ainda é controversa.[3] As diretrizes de prática clínica sugerem fazer testes para deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) nos contextos de bronquiectasia inexplicada.[28]
- A doença hepática costuma apresentar-se, inicialmente, como hepatite e icterícia, embora a doença grave possa evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O envolvimento hepático também pode ser observado em neonatos com deficiência de AAT.[3]
- A granulomatose com poliangiite e a paniculite necrosante são complicações pouco comuns.

Porém, há evidências que sugerem que a deficiência de AAT pode ser pouco reconhecida por médicos como uma causa de doença pulmonar e hepática, pois se identificam menos indivíduos PI*ZZ que o esperado considerando-se as frequências genéticas.[12] Outras evidências demonstram uma diferença de tempo significativa entre o início da doença clínica e o diagnóstico, com avaliação por vários médicos nesse meio tempo.[29]

As diretrizes da American Thoracic Society e da European Respiratory Society (e as diretrizes de prática clínica publicadas mais recentemente) recomendam alta suspeita clínica e medição quantitativa da AAT nas seguintes situações:[3] [28] [30] [31]

- Obstrução do fluxo aéreo parcialmente reversível ou irreversível com broncodilatadores
- Todos os pacientes com DPOC[32]
- História familiar ou pessoal de vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) (a granulomatose com poliangiite é uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT)
- Doença hepática de etiologia desconhecida
- Bronquiectasia de etiologia desconhecida (uma recomendação do tipo B, mas esse achado deve levantar suspeita de deficiência de AAT)
- Paniculite de etiologia desconhecida (a paniculite necrosante é uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT)
- Adolescentes e adultos com um irmão que seja homozigoto para AAT
- Pessoas assintomáticas com disfunção pulmonar obstrutiva persistente que relatam tabagismo ou exposição ocupacional.

Dados adicionais foram publicados desde então, com relatos sobre 2 populações de pacientes com DPOC.[33] Uma das populações incluiu indivíduos noruegueses acima de 40 anos de idade, e a outra incluiu uma população internacional, baseada em famílias, com indivíduos entre 45 e 65 anos de idade. Em ambas as coortes, os indivíduos com o fenótipo PI*MM tiveram volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) mais altos que os com fenótipo PI*MZ. Além disso, indivíduos PI*MZ com uma história de tabagismo <20 maços-ano tiveram enfisema mais grave no exame por tomografia computadorizada (TC) que indivíduos PI*MM. Dada a diferença significativa na doença entre indivíduos PI*MM e PI*MZ, a Canadian Thoracic Society recomendou que os níveis de AAT fossem verificados em indivíduos com DPOC que são diagnosticados com DPOC antes dos 65 anos de idade ou que têm uma história de tabagismo <20 maços-ano.[34]

Fatores históricos

Os sintomas manifestos de doenças pulmonares são inespecíficos e podem incluir dispneia, dispneia durante o esforço físico, fadiga, sibilância, tosse e/ou constrição torácica.

Os sintomas manifestos de doenças hepáticas são inespecíficos e podem incluir amarelamento da pele, fadiga, sangramento, hematomas, distensão abdominal, dor abdominal e/ou confusão.

Também é importante considerar idade, ocupação e história de tabagismo em pacientes com doença pulmonar sintomática, pois esses fatores podem apontar para uma deficiência de AAT. O maior fator de risco para enfisema em pacientes com o fenótipo PI*ZZ é o tabagismo. Tanto a função pulmonar quanto a sobrevida são afetadas.[21] [35] [36] No entanto, certas evidências sugerem que ex-fumantes e pessoas que nunca fumaram têm declínios similares na função pulmonar ao longo do tempo, e alguns fumantes podem nunca desenvolver sintomas pulmonares.[29] [37] A exposição a gases, vapores e/ou poeira, seja ocupacional ou por outros meios, também foi associada à função pulmonar reduzida em pacientes com deficiência de AAT com fenótipo PI*ZZ. Isso inclui tabagismo passivo e trabalho com aquecedores a querosene.[38] [39] [40] [41] Evidências limitadas sugerem que a doença pulmonar sintomática seja mais prevalente em homens PI*ZZ que em mulheres PI*ZZ. No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[17] [18] [19] [20] A idade média de manifestação de doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT é tipicamente entre 32 e 41 anos.[21] A história médica pode incluir asma e/ou granulomatose

com poliangiite (uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT), e a história familiar pode revelar deficiência de AAT em parentes.

Achados dos exames

Uma inspeção geral pode revelar icterícia, esclerótica icterica e/ou asterixis (flapping) em caso de doença hepática estar presente. Um exame abdominal pode revelar hepatomegalia e/ou ascite.

Um exame respiratório pode revelar sibilo e/ou hiperinsuflação torácica em caso de doença pulmonar.

Medições da AAT sérica

Os níveis de AAT sérica foram considerados padrão para o primeiro teste. Diretrizes sugerem a genotipagem para os alelos S e Z como sendo a primeira etapa adequada em populações mais necessitadas:[28] por exemplo, quando há enfisema de início precoce, enfisema sem fatores de risco reconhecíveis, enfisema com proeminência basilar, doença hepática inexplicada, paniculite necrosante, vasculite c-ANCA positiva, história familiar de deficiência de AAT e/ou bronquiectasia inexplicada. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva que não se normaliza com broncodilatadores devem ser examinados para deficiência de AAT.

Estados patológicos podem ser representados, ainda, por níveis limítrofes ou mesmo normais de AAT, o que significa que tais resultados justifiquem suspeita contínua.

Testes quantitativos comercialmente disponíveis utilizam imunodifusão radial e métodos de nefelometria. Níveis baixos a normais de AAT (<35 micromoles/L) devem aumentar a suspeita e incitar testes imediatos. Valores de nefelometria menores que 20 micromoles/L (83-120 mg/dL) são considerados deficientes. Considera-se que níveis de nefelometria abaixo de 11 micromoles/L (50 mg/dL) ofereçam proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias, e esses pacientes podem se beneficiar de terapia para aumentar a AAT.[4] Esse nível determinado retrospectivamente, 11 micromoles/L (50 mg/dL), é chamado "limiar de proteção".

Alguns dos fenótipos mais comuns resultam nos seguinte níveis de AAT sérica:

- PI*MM: 20-48 micromoles/L (150-350 mg/dL)
- PI*MZ: 17-33 micromoles/L (90-210 mg/dL)
- PI*SS: 15-33 micromoles/L (100-200 mg/dL)
- PI*ZZ: 2.5 a 7 micromoles/L (20-45 mg/dL).

Os fenótipos que resultam em níveis abaixo do limiar de proteção têm maior probabilidade de resultar em doença pulmonar.

Deve-se observar que a AAT também é um reagente de fase aguda, o que significa que os níveis normais de AAT sérica podem ser enganosos, especialmente em casos de processos inflamatórios.

Fenotipagem (tipagem Pi)

Medições de AAT plasmática baixas a normais podem corresponder a fenótipos heterozigotos que podem colocar o indivíduo e os familiares em risco para doenças associadas. Pacientes e seus familiares de primeiro grau com níveis de AAT normais a baixos porém protetores (12-35 micromoles/L) devem submeter-se a exames qualitativos por fenotipagem.

A fenotipagem envolve a separação de variantes de AAT utilizando focalização isoelétrica e pode confirmar a identificação de proteínas variantes de AAT deficientes características.[3] A fenotipagem pode revelar a real presença das variantes de proteínas, como a proteína Z, proteína M (normal) e proteína S.

Genotipagem

O teste genético pode ser realizado quando o fenótipo real não corresponde ao fenótipo predito pelo nível de AAT sérica.

Ele demonstrará os alelos de AAT característicos responsáveis pelas proteínas variantes de AAT: por exemplo, quando é detectado um nível de AAT baixo a normal, realizam-se testes adicionais com fenotipagem a fim de determinar as variantes reais de proteína AAT no soro. Se for detectada apenas a proteína Z, isso não corresponde a um nível de AAT sérica de baixo a normal. Nesse caso, podem-se realizar testes adicionais de genotipagem para determinar os alelos presentes no indivíduo.

Exames específicos para doença respiratória

Os testes da função pulmonar mostrarão resultados significativamente anormais, incluindo VEF1 reduzido.

Uma radiografia torácica pode revelar grandes volumes pulmonares e enfisema predominante basilar. [Fig-1]

[Fig-2]

Pacientes com resultados não diagnósticos podem necessitar de uma TC do tórax. A TC é mais sensível que a radiografia torácica ou que os testes da função pulmonar, pois ela identifica o enfisema panacinar. No entanto, a ausência de alterações enfisematosas na TC não descarta a deficiência de AAT. O enfisema panacinar é predominantemente observado nos lobos inferiores, embora a doença também tenha sido descrita apenas no lobo superior. Uma relação direta entre deficiência de AAT e bronquiectasia é menos evidente, pois a presença de bronquiectasia na TC pode ser resultado das alterações enfisematosas.

[Fig-3]

Testes ergométricos com análise de gasometria arterial em pacientes com enfisema também costumam ser anormais e demonstram intolerância ao exercício.

Exames específicos para doença hepática

As diretrizes da American Thoracic Society e da European Respiratory Society recomendam avaliação da função hepática com testes da função hepática para pacientes diagnosticados com deficiência de AAT, quer sejam sintomáticos ou assintomáticos para doença hepática.[3] Os níveis de alfafetoproteína (AFP) também são importantes como parte de qualquer investigação de doença hepática. Porém, dados recentes sugerem que a sensibilidade dos testes da função hepática, mais precisamente da alanina aminotransferase (ALT), é de apenas 11.9% na detecção de doença hepática na deficiência de AAT.[42]

Nem todos os pacientes exigem exames de imagem do fígado, e a ultrassonografia do fígado não é necessária para fins de rastreamento.

Se houver carcinoma hepatocelular, uma TC abdominal pode demonstrar uma imagem do fígado anormal, os testes da função hepática podem apresentar resultados cada vez piores e os níveis de AFP podem aumentar.

Fatores de risco

Fortes

história familiar de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT)

- O padrão de herança é autossômico, e a expressão dos alelos é codominante. O conhecimento de que 1 ou ambos os pais têm deficiência de AAT deve aumentar a suspeita quanto a essa condição (por exemplo, em um indivíduo com enfisema de início precoce).

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

tosse produtiva (comum)

- O registro de indivíduos com deficiência grave de alfa 1-antitripsina (AAT) (Registry of Individuals with Severe Deficiency of AAT) do The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) relatou 50% de pacientes com tosse.[43] Muitos pacientes atendem aos critérios para bronquite crônica, que se manifesta como tosse crônica por 3 meses em 2 anos sucessivos.[41]

dispneia durante o esforço físico (comum)

- Pacientes com doença respiratória podem apresentar dispneia durante o esforço físico.

fumante atual (comum)

- O maior fator de risco para enfisema em pacientes com o fenótipo PI*ZZ é o tabagismo. Tanto a função pulmonar quanto a sobrevida são afetadas.[21] [35] [36] Certas evidências que sugerem que ex-fumantes e pessoas que nunca fumaram têm declínios similares na função pulmonar ao longo do tempo.[37] Alguns fumantes podem nunca desenvolver sintomas pulmonares.[29]

exposição a gases, vapores e/ou poeira (incomum)

- A exposição a toxinas por via inalatória foi associada à função pulmonar reduzida em pacientes PI*ZZ com deficiência de AAT. Isso inclui tabagismo passivo e trabalho com aquecedores a querosene.[38] [39] [40] [41]

hepatomegalia (incomum)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com hepatomegalia.

ascite (incomum)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com ascite.

confusão (incomum)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com encefalopatia hepática.

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 32-41 anos (comum)

- Essa é a idade média de manifestação da doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT.[21]

sexo masculino (comum)

- Ao menos 1 estudo demonstrou um aumento da doença pulmonar sintomática em homens PI*ZZ.[17] No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[18] [19] [20]

sibilância (comum)

- O registro do NHLBI implica que a sibilância com resposta clínica a broncodilatadores é mais prevalente em pacientes com AAT deficiente que em pacientes com AAT normal e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[43] No entanto, ela não é sensível nem específica para a doença pulmonar por deficiência de AAT.[3] Os testes da função pulmonar podem diferenciar entre asma e deficiência de AAT porque a asma é totalmente reversível com broncodilatação, ao passo que a reversão na deficiência de AAT é incompleta.[44]

hiperinsuflação torácica (comum)

- Pode indicar a presença de doença respiratória.

esclerótica ictérica/icterícia (incomum)

- A deficiência de AAT que causa insuficiência hepática se apresentará normalmente como icterícia, indicando hepatite.[45] A doença hepática só ocorrerá em pacientes com fenótipos associados à polimerização intra-hepática da variante da AAT: notadamente, o Z, o M<malton> e o S<iiyama>.[46]

asterixis (flapping) (incomum)

- Pode indicar a presença de doença hepática.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
nível de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de AAT sérica devem ser medidos caso o médico tenha suspeita elevada da doença. Estados patológicos podem ser representados, ainda, por níveis limítrofes ou mesmo normais de AAT, o que significa que tais resultados justifiquem suspeita contínua. Níveis de AAT abaixo de 11 micromoles/L (80 mg/dL) oferecem proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[4] 	nível plasmático reduzido <20 micromoles/L

Exame	Resultado
teste de função pulmonar <ul style="list-style-type: none"> Resultados significativamente anormais são comuns, incluindo VEF1 reduzida, que é apenas parcialmente reversível com a broncodilatação. 	volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF) e VEF1/CVF significativamente reduzidos; capacidade pulmonar total (CPT) aumentada; capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) prejudicada
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Alterações enfisematosas podem ser evidentes em caso de doença pulmonar. [Fig-1] [Fig-2] 	grandes volumes pulmonares e enfisema predominante basilar
tomografia computadorizada (TC) do tórax <ul style="list-style-type: none"> A TC é mais sensível que a radiografia torácica ou que os testes da função pulmonar, pois ela identifica o enfisema panacinar. O enfisema panacinar é predominantemente observado nos lobos inferiores, embora a doença também tenha sido descrita apenas no lobo superior. [Fig-3] <p>Também pode-se observar bronquiectasia.</p>	enfisema panacinar e/ou bronquiectasia
TFHs <ul style="list-style-type: none"> A avaliação da função hepática é necessária tanto em casos sintomáticos quanto assintomáticos.[3] A piora nos testes da função hepática pode indicar carcinoma hepatocelular. 	aminotransferase, bilirrubina e fosfatase alcalina elevadas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
fenotipagem <ul style="list-style-type: none"> Realizada com níveis de AAT <20 micromoles/L. 	proteínas variantes de AAT características
genotipagem <ul style="list-style-type: none"> O teste genético pode ser realizado quando o fenótipo real não corresponde ao fenótipo predito pelo nível de AAT sérica. 	alelos de AAT característicos responsáveis pelas proteínas variantes de AAT
testes ergométricos com análise de gasometria arterial <ul style="list-style-type: none"> Com exercício, esses resultados são típicos de pessoas com enfisema. 	PaO2 reduzida e gradiente A-a elevado
alfafetoproteína <ul style="list-style-type: none"> Níveis crescentes de alfafetoproteína podem indicar carcinoma hepatocelular. 	elevada em todos os casos de carcinoma hepatocelular

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Se houver carcinoma hepatocelular, uma TC abdominal pode demonstrar uma imagem do fígado anormal, com padrão hipervascular típico. 	exame de imagem do fígado anormal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Asma	<ul style="list-style-type: none"> Clinicamente indistinguível. 	<ul style="list-style-type: none"> Espirometria pré e pós-broncodilatador: a obstrução é moderadamente reversível no enfisema por deficiência de AAT, mas costuma ser totalmente reversível na asma.
doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)	<ul style="list-style-type: none"> Longos períodos de tabagismo, idade avançada. 	<ul style="list-style-type: none"> Padrão não reversível e obstrutivo na espirometria, alterações predominantemente no lobo superior na radiografia torácica/tomografia computadorizada (TC).
Bronquiectasia	<ul style="list-style-type: none"> Expectoração copiosa mucopurulenta diária, história de fibrose cística, história de discinesia ciliar primária, história de imunodeficiência e história de distúrbios congênitos dos brônquios (vias aéreas), por exemplo, síndrome de Young, síndrome de Mounier-Kuhn, síndrome de Williams-Campbell, sequestro pulmonar e síndrome das unhas amarelas. 	<ul style="list-style-type: none"> Dilatação acentuada das vias aéreas na TC. Os testes para possíveis causas podem mostrar o gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou uma disfunção ciliar na biópsia.
Hepatite viral	<ul style="list-style-type: none"> Positivo para os fatores de risco (por exemplo, transfusão sanguínea, uso de substâncias por via intravenosa, viagens ao exterior). 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia para hepatite viral incluindo anticorpos da hepatite A, B e C.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hepatopatia alcoólica	<ul style="list-style-type: none">História de consumo excessivo de álcool, sintomas de abstinência quando sóbrio, tolerância ao álcool.	<ul style="list-style-type: none">Transferrina deficiente em carboidrato (TDC) reduzida, gama-glutamilttransferase, aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) alteradas.

Abordagem passo a passo do tratamento

Todos os pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) devem abandonar o tabagismo e evitar a poluição a fim de ajudar na proteção contra manifestações respiratórias. Há evidências que demonstram que a taxa de declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é pior em fumantes que em não fumantes; porém, nenhuma diferença significativa é demonstrada entre ex-fumantes e não fumantes.[37]

Como a deficiência de AAT de mutações Pi*ZZ coloca os pacientes sob risco de doença hepática, os pacientes com deficiência de AAT exigem também vacinação contra hepatite A e hepatite B.[3]

O tratamento das manifestações da deficiência de AAT é igual ao tratamento habitual para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e/ou doença hepática.

Pacientes com obstrução do fluxo aéreo e baixos níveis de AAT plasmática podem se beneficiar da terapia intravenosa de aumento de AAT (também conhecida como inibidor da alfa 1-proteinase).

Manifestações pulmonares

A doença pulmonar na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a DPOC de outras etiologias.[3] [49] Embora o esquema terapêutico exato seja específico para cada paciente e dependa da gravidade da doença, as terapias incluem broncodilatadores de ação curta e prolongada, corticosteroides inalatórios, antibióticos, reabilitação pulmonar, vacinação, abandono do hábito de fumar, evitar poluentes, oxigênio e corticosteroides orais.

Pacientes com níveis de AAT plasmática <11 micromoles/L têm proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[4] Se houver obstrução do fluxo aéreo coexistente, os pacientes podem se beneficiar da terapia intravenosa de aumento de AAT, 1[B]Evidence embora as evidências que examinam sua eficácia sejam limitadas.[51] [50] 2[B]Evidence Os dados para tratar aqueles com doença obstrutiva moderada (VEF1 31%-65% do esperado) provêm de 2 grandes estudos observacionais em pacientes com 18 anos de idade ou mais.[50] [52] [53] Estes estudos mostraram que a terapia para aumentar a AAT reduz a mortalidade 1[B]Evidence e a taxa de declínio no VEF. 3[B]Evidence

Três metanálises chegaram a conclusões diferentes sobre a terapia de aumento. Duas das revisões detectaram uma diferença significativa na densidade do pulmão na tomografia computadorizada (TC) entre pacientes tratados com AAT e outros pacientes, mas não detectaram diferença significativa no VEF1.[54] [55] Essas revisões não levaram em conta os 2 estudos observacionais de larga escala mencionados anteriormente. A outra metanálise, que incluiu os estudos observacionais, mostrou um declínio mais lento no VEF1 em todos os pacientes, mas com declínio mais acentuado nos indivíduos com VEF1 <31% ou >65%.[56] Dada a baixa incidência de deficiência de AAT, exige-se a consideração de estudos observacionais, que foram essenciais para a determinação das recomendações terapêuticas atuais.

Se um paciente tem baixa AAT plasmática e função pulmonar normal, ele não deve ser tratado com terapia de aumento, pois não tem manifestações da doença. Se um paciente tem baixa AAT plasmática e leve obstrução do fluxo aéreo (VEF1 >85%), a vacinação contra a hepatite e mudanças de estilo de vida (abandonar o hábito de fumar, evitar a poluição) devem ser estimuladas, e sua função pulmonar deve ser monitorada. Se eles perderem função pulmonar a uma taxa acelerada (mudança no VEF1 de >120 mL por ano) ou se o VEF1 for <65% e >31%, a terapia de aumento pode ser iniciada.[3]

As nossas melhores evidências indicam que o tratamento para deficiência de AAT com terapia de aumento deve ser iniciado em pacientes acima dos 18 anos de idade com enfisema moderado (VEF1 <65% do esperado), e que deve-se continuá-lo indefinidamente. Há quem defenda que mesmo indivíduos com obstrução leve do fluxo aéreo devem receber terapia de aumento, citando a dificuldade estatística de se detectar significância nessa coorte, dada a menor taxa de declínio em pacientes do grupo controle.[57] Convém observar que a Canadian Thoracic Society tem diretrizes mais brandas. Ela recomenda que a terapia de aumento seja considerada para pacientes não fumantes ou ex-fumantes com DPOC, com VEF1 entre 25% e 80% e cuja condição esteja, à parte isso, otimizada farmacologicamente e com reabilitação pulmonar.[34] As diretrizes do Reino Unido não recomendam a terapia de reposição para pacientes com deficiência de AAT,[58] citando vieses na coorte examinada em um dos estudos observacionais.[50] A natureza observacional da pesquisa de fato diminui o peso da evidência; porém, a terapia para aumento da AAT parece ser benéfica para aqueles com doença obstrutiva moderada. O ensaio RAPID foi um estudo controlado por placebo e randomizado de grande amplitude focado na progressão de enfisema conforme medido pela densitometria por TC.[59] Nesse estudo, a terapia de aumento resultou em menor perda de parênquima pulmonar ao longo do tempo conforme medida por meio da capacidade pulmonar total.

Em indivíduos normais, a AAT é produzida em quantidade fisiológicas no fígado e é, então, recebida nos pulmões através da circulação sanguínea. O processo de terapia intravenosa de substituição da AAT utiliza o mesmo modo de distribuição, a fim de fornecer aos pulmões níveis adequados de AAT para balancear os processos pulmonares fisiológicos e patológicos das proteases. Pesquisas demonstram que infusões semanais de AAT purificada retirada de pools de plasma humano são suficientes para aumentar a AAT no fluido pulmonar e para criar níveis protetores de AAT plasmática.[60] [61] Provou-se que esquemas terapêuticos com doses alternadas e intervalos de administração são ineficazes.[51] [62] [63] As reações mais comuns à infusão de aumento de AAT são febre, calafrios, dispneia, tontura e desmaios.[50] [52] Não há relatos de mortes decorrentes de infusão nem relatos de transmissão de vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença de príon ou hepatite.[52] [64] [65] A terapia de aumento apresenta risco de anafilaxia caso o nível de imunoglobulina A (IgA) do indivíduo esteja próximo a zero, então recomenda-se medir o nível sérico de IgA antes de se considerar a terapia.[57]

Embora a terapia para aumentar a AAT seja dispendiosa,[54] ela é o único tratamento disponível atualmente, e seu uso é justificado até que tratamentos novos e mais custo-efetivos sejam reconhecidos.[66] Evidências recentes sugerem que a terapia de aumento reduz a frequência das exacerbações e reduz o custo hospitalar total por paciente com deficiência de AAT; porém, o custo-efetividade geral da terapia não é claro, dado o alto custo dos concentrados de AAT.[67] Até que se desenvolvam tratamentos melhores, a terapia de aumento é o padrão de cuidados.

A intervenção de transplante de pulmão é reservada para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal.[3] A doença pulmonar em estágio terminal é difícil de definir, pois cada centro tem sua própria definição, mas, em geral, considera-se estágio terminal quando o VEF1 é <25% ou quando há sinais de retenção crônica de CO₂. Cerca de 6% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com enfisema secundário à deficiência de AAT, e a taxa de sobrevivência 5 anos após transplante é de aproximadamente 50%.[68] [69] [70] A sobrevivência mediana é de 6.3 anos.[70] A terapia de aumento pós-transplante pode ser realizada em situações de pesquisa ou de coleta de dados.

Manifestações hepáticas

A doença hepática na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a doença hepática de outras etiologias.[3] [49] O esquema terapêutico exato é específico para cada paciente e

depende da gravidade da doença. Ele pode incluir monitoramento da coagulopatia ou da piora dos testes da função hepática; diuréticos para ascite; endoscopia digestiva alta para detectar e manejar varizes; e transplante de fígado.

A deficiência de AAT é responsável por aproximadamente 1% de todos os transplantes de fígado. Uma caracterização do transplante de fígado em pacientes com deficiência de AAT em 3 centros de transplante demonstrou uma taxa de sobrevida a 5 anos de 80% para pacientes com o fenótipo ZZ e 79% para pacientes com o fenótipo SZ.^[71]

O consumo de álcool por indivíduos com deficiência de AAT pode aumentar o risco de manifestações hepáticas, especialmente em pacientes com fenótipos PI*ZZ.^[3] Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).^[3]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática baixa		
■ com manifestações pulmonares	1a	abandonar o hábito de fumar, evitar ambientes poluídos
	mais	vacinação contra hepatite
	mais	tratamento padrão para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
	adjunto	terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT)
■ com manifestações hepáticas	adjunto	transplante pulmonar
	mais	tratamento padrão para doença hepática
	mais	evitar álcool

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática baixa

1a abandonar o hábito de fumar, evitar ambientes poluídos

» Todos os pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) devem abandonar o tabagismo e evitar a poluição a fim de ajudar na proteção contra manifestações respiratórias. Há evidências que demonstram que a taxa de declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é pior em fumantes que em não fumantes; porém, nenhuma diferença significativa é demonstrada entre ex-fumantes e não fumantes.[37]

mais vacinação contra hepatite

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **Vacinas contra hepatite A:** 1 mL por via intramuscular no momento do diagnóstico (mês 0) seguido por dose de reforço aos 6-12 meses

-e-

» **vacinas contra a hepatite B:** a dose depende da marca, da formulação e da idade do paciente

» Todos os pacientes com deficiência de AAT exigem também vacinação contra hepatite A e hepatite B a fim de ajudar na proteção contra manifestações hepáticas.[3]

■ com manifestações pulmonares

mais tratamento padrão para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A doença pulmonar na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a DPOC de outras etiologias.[3] [49]

» Embora o esquema terapêutico exato dependa do paciente e da gravidade da doença, as terapias incluem broncodilatadores de ação curta e prolongada, corticosteroides inalatórios,

Em curso

adjunto

antibióticos, reabilitação pulmonar, oxigênio e corticosteroides orais.

terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **inibidor da alfa 1-proteinase:** 60 mg/kg em infusão intravenosa uma vez por semana

» Pacientes com níveis de AAT plasmática <11 micromoles/L têm proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[4]

» Se um indivíduo com baixos níveis de AAT tiver: (1) obstrução moderada do fluxo aéreo coexistente; ou (2) uma taxa acelerada de declínio do VEF1 (isto é, uma mudança no VEF1 de >120 mL por ano), ele deve receber terapia intravenosa de aumento de AAT (também conhecida como inibidor da alfa 1-proteinase).

» Recomendações alternativas por especialistas na área favorecem o tratamento de indivíduos com deficiência de AAT mesmo em casos de obstrução leve do fluxo aéreo, e a Canadian Thoracic Society sugere que a terapia de aumento pode ser considerada para pacientes não fumantes ou ex-fumantes com DPOC, com VEF1 25% a 80% e cuja condição está, à parte disso, otimizada farmacologicamente e com reabilitação pulmonar.[34]

» Se um paciente tem baixa AAT plasmática e função pulmonar normal, ele não deve ser tratado com a terapia de aumento, pois não tem manifestações da doença.

» Se um paciente tem baixa AAT plasmática e leve obstrução do fluxo aéreo (VEF1 >85%), a vacinação contra a hepatite e mudanças de estilo de vida (abandonar o hábito de fumar, evitar a poluição) devem ser estimuladas, e sua função pulmonar deve ser monitorada.

» A terapia de aumento apresenta risco de anafilaxia caso o nível de imunoglobulina A (IgA) do indivíduo esteja próximo a zero, então recomenda-se medir o nível sérico de IgA antes de se considerar a terapia.[57]

adjunto

transplante pulmonar

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

■ com manifestações hepáticas

mais

» A intervenção de transplante de pulmão é reservada para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal.[3]

» A doença pulmonar em estágio terminal é difícil de definir, pois cada centro tem sua própria definição, mas, em geral, considera-se estágio terminal quando o VEF1 é <25% ou quando há sinais de retenção crônica de CO₂.

» Cerca de 6% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com enfisema secundário à deficiência de AAT, e a taxa de sobrevida 5 anos após transplante é de aproximadamente 50%.[68] [69] [70] A sobrevida mediana é de 6.3 anos.[70]

tratamento padrão para doença hepática

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A doença hepática na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a doença hepática de outras etiologias.[3] [49]

» O esquema terapêutico exato é específico para cada paciente e depende da gravidade da doença. Ele pode incluir monitoramento da coagulopatia ou da piora dos testes da função hepática; diuréticos para ascite; endoscopia digestiva alta para detectar e manejar varizes; e transplante de fígado.

» A deficiência de AAT é responsável por aproximadamente 1% de todos os transplantes de fígado. Uma caracterização do transplante de fígado em pacientes com deficiência de AAT em 3 centros de transplante demonstrou uma taxa de sobrevida a 5 anos de 80% para pacientes com o fenótipo ZZ e 79% para pacientes com o fenótipo SZ.[71]

mais

evitar álcool

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O consumo de álcool por indivíduos com deficiência de AAT pode aumentar o risco de manifestações hepáticas, especialmente em pacientes com fenótipos PI*ZZ.[3] Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).[3]

Novidades

Terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT) por via inalatória

Em vez de uma infusão por via intravenosa de AAT purificada, essa terapia visa a repleção da AAT no tecido pulmonar através de inalação direta. Estudos iniciais indicam que essa terapia pode fornecer suficiente AAT para que se alcancem concentrações normais no fluido pulmonar.[72] Dificuldades na utilização dessa modalidade incluem distribuição desigual no tecido pulmonar e penetração da AAT no tecido intersticial.[73] [74] Indivíduos com enfisema têm padrões de ventilação anormais, e a distribuição da AAT por via inalatória às áreas afetadas do pulmão depende da boa ventilação dessas áreas. Embora a AAT por via inalatória possa ser eficaz sem penetrar no tecido intersticial, através da ação sobre a elastase neutrofílica das vias aéreas, mais pesquisas são necessárias para avaliar esse processo.

Aumento da AAT recombinante/inibidores das leucoproteases

Desenvolveram-se inibidores recombinantes que parecem ser eficazes in vitro, mas não há pesquisas avaliando sua eficácia in vivo.[75]

Terapia gênica

Estão sendo realizadas tentativas de utilizar vetores virais para transduzir células humanas com ácido desoxirribonucleico (DNA) de AAT. Vetores de citomegalovírus (CMV) foram usados para transduzir o DNA de AAT em células musculares com produção sustentada de AAT por 15 semanas, e a transfecção retroviral do DNA complementar (cDNA) de AAT para o epitélio pulmonar resultou em níveis subterapêuticos de AAT.[76] [77] São necessárias mais pesquisas nessa área, especialmente considerando-se os riscos mutagênicos associados a alguns vetores virais.

Silenciamento gênico pós-transcricional: terapia para doença hepática

A interferência por ácido ribonucleico (RNA) mediada por RNA interferente pequeno (siRNA) está sendo examinada como meio de prevenir a polimerização da AAT no fígado e subsequente doença hepática.

Cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP)

Dados que examinam a eficácia da CRVP para a deficiência de AAT são limitados, mas, em pequenos estudos, pacientes tratados clinicamente têm desfechos melhores que aqueles submetidos à cirurgia.[78] A CRVP é mais eficaz em pacientes com enfisema que não têm deficiência de AAT.

Valvas endobrônquicas

Há estudos em andamento que avaliam a eficácia de valvas endobrônquicas unidirecionais para o tratamento sintomático do enfisema. Atualmente, os pacientes com deficiência de AAT estão sendo inscritos no estudo EMPROVE.[79]

Agonistas do receptor do ácido retinoico

Experimentos prévios em ratos demonstraram que o ácido all-trans-retinoico pode ajudar a reparar o pulmão danificado por elastases. O ensaio 'Retinoid treatment of Emphysema in Patients on the Alpha-1 antitrypsin International Registry' (REPAIR) foi um estudo de fases I/III que avaliou a eficácia do palovaroteno, um gama agonista seletivo do receptor de ácido retinoico, em pacientes com enfisema moderado a grave secundário à deficiência de alfa 1-antitripsina.[80] Embora o palovaroteno não tenha melhorado significativamente a densidade do pulmão em comparação ao placebo (o desfecho primário), houve uma tendência não significativa à melhora na função pulmonar. Essa terapia ainda é experimental.

AAT enriquecida com lipoproteína de alta densidade (HDL)

As HDLs foram identificadas como portadores de AAT. Para testar a hipótese de que a HDL pode ser uma ferramenta útil no fornecimento de AAT, camundongos foram submetidos a instilação traqueal de elastase e depois tratados por via intravenosa com soro fisiológico, HDL isolada, AAT isolada ou HDL-AAT. Os resultados demonstraram uma diferença significativa no efeito protetor da HDL-AAT em lesões pulmonares induzidas por elastases, comparada com AAT isolada.[81] Essa estratégia ainda precisa de avaliação em estudos humanos.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com doença pulmonar exigem uma avaliação por um pneumologista em casos de exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A avaliação inicial deve incluir teste de função pulmonar completo (volume, fluxos, difusão).^[28] Uma TC inicial do tórax também é recomendada. Se a doença for bem controlada, os pacientes necessitam de acompanhamento anual com teste de espirometria a fim de avaliar as alterações na função pulmonar. TC anual não é aconselhada. Indivíduos afetados por doença hepática exigem avaliações regulares com testes da função hepática, estejam eles sintomáticos ou assintomáticos.^[3] Ultrassonografia anual do fígado também é recomendada.

Instruções ao paciente

Todos os pacientes devem receber a vacinação contra hepatite e abandonar o hábito de fumar o mais cedo possível, com assistência farmacológica se necessário.

Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).^[3]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
carcinoma hepatocelular (CHC)	variável	média
<p>O risco de CHC é relativamente alto em pacientes PI*ZZ com cirrose.^[3]</p> <p>Os níveis de alfafetoproteína (AFP) e os testes da função hepática devem ser monitorados, e uma TC abdominal deve ser conduzida caso os níveis estejam se elevando.</p> <p>O tratamento é orientado pelo estadiamento e pelo prognóstico e pode incluir ressecção ou transplante de fígado.^[85]</p>		
paniculite necrosante	variável	baixa
<p>A paniculite necrosante (lesões cutâneas multifocais, eritematosas e não pruriginosas com ulceração no centro e secreção de exsudato seropurulento) pode ser causada por deficiência de alfa 1-antitripsina [AAT], embora seja incomum.^[3]</p> <p>A prevalência nesses pacientes foi estimada em 1 em 1000.^[86] Não há uma faixa etária definida, mas sua ocorrência tem maior probabilidade entre os 30 e 60 anos de idade.</p> <p>Os testes incluem biópsia da pele e teste para deficiência de AAT.</p> <p>Os corticosteroides e os antibióticos não têm função nesses casos; em vez disso, o abandono do hábito de fumar e a terapia de aumento da AAT são os pilares do tratamento.^[3]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Granulomatose com poliangiite	variável	baixa
<p>Diversos estudos mostraram uma associação entre anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) (particularmente na granulomatose com poliangiite) e deficiência de AAT.[87] [88] Acredita-se que o mecanismo pelo qual esta complicação ocorre envolva uma propriedade protetora da AAT contra a serina protease proteinase 3 (PR-3). Além disso, a variante PI*ZZ pode ter, na verdade, um efeito danoso sobre os processos de vasculite uma vez que eles se iniciem.[89]</p> <p>A granulomatose com poliangiite geralmente afeta pacientes de meia-idade e pode se apresentar com hemoptise, hematúria, dispneia, tosse, sinusite, erupção cutânea purpúrea, TC do tórax/radiografia torácica anormal, análise de urina anormal e função renal anormal.</p> <p>Os testes incluem biópsia do pulmão ou do rim, teste de ANCA e teste para deficiência de AAT.</p> <p>A força-tarefa da American Thoracic Society/ European Respiratory Society não oferece nenhuma recomendação para o tratamento da vasculite em casos de deficiência de AAT.</p>		

Prognóstico

Não há cura para a doença, e muitos indivíduos, especialmente não fumantes, têm expectativas de vida normais.[3] [47]

Doença pulmonar

Entre 50% e 72% das mortes relacionadas com a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) são causadas por insuficiência respiratória, o que inclui um maior percentual de mortes em comparação à insuficiência hepática.[21] [50] [82] Evidências sugerem que a idade mediana de morte na deficiência de AAT seja de 40 anos para fumantes e de 65 anos para não fumantes, em função de enfisema de início precoce e doença pulmonar progressiva.[21] Há evidências limitadas que avaliam a história natural da doença, mas a maior parte da avaliação do prognóstico em longo prazo foi conduzida em relação às manifestações pulmonares da doença.

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) deve ser usado como preditor da sobrevivência nesses pacientes, pois estabeleceu-se uma correlação entre a mortalidade a 2 anos e o VEF1 >35%.[83] As taxas de declínio no VEF1 vão de 47 a 80 mL/ano em pessoas que nunca fumaram, de 41 a 81 mL/ano em ex-fumantes e de 61 a 316 mL/ano em fumantes.[35] [36] [37] A terapia de aumento de AAT é eficaz em retardar as evidências radiográficas de doença pulmonar, e também contribui para a diminuição da mortalidade.[51] [50]

A taxa de sobrevivência em 5 anos após transplante de pulmão é de aproximadamente 50%.[68] [69] A sobrevivência mediana é de 6.3 anos.[70]

Doença hepática

Pacientes que têm o fenótipo PI*ZZ e não manifestam sintomas pulmonares têm maior probabilidade de ter cirrose e, por fim, insuficiência hepática.[84] A sua prevalência ao longo da vida em indivíduos PI*ZZ está entre 10% e 34%.[3] Um terço dos pacientes com idade avançada e com um fenótipo homozigoto morrerá de complicações relacionadas à hipertensão portal e a câncer hepático primário.[3]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency

Publicado por: Archivos de Bronconeumología (English version)

Última publicação em:
2006

Internacional

Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD 2018

Publicado por: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Última publicação em:
2018

Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em:
2003

América do Norte

Diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult

Publicado por: Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation

Última publicação em:
2016

Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency

Publicado por: Archivos de Bronconeumología (English Version)

Última publicação em:
2006

Internacional

Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD 2018

Publicado por: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Última publicação em:
2018

Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency

Publicado por: American Thoracic Society; European Respiratory Society

Última publicação em:
2003

América do Norte

Diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult

Publicado por: Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation

Última publicação em:
2016

Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline

Publicado por: Canadian Thoracic Society

Última publicação em:
2012

Nível de evidência

1. Mortalidade: há evidências de qualidade moderada de que pacientes >18 anos de idade com nível de AAT sérica <11 micromoles/L que recebem terapia para aumentar a AAT têm mortalidade reduzida se comparados àqueles que não recebem terapia para aumentar a AAT, quando acompanhados por 3.5 a 7 anos (RR = 0.64, IC de 95% 0.43-0.94, P = 0.02).[\[50\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Efeito na função pulmonar: há evidências de qualidade moderada que sugerem que não há diferença significativa no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) com a terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT). No entanto, a tomografia computadorizada (TC) demonstrou redução da perda de tecido pulmonar com a terapia para aumentar a AAT.[\[51\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Taxa de declínio do VEF1: há evidências de qualidade moderada de que a terapia para aumentar a AAT reduz a taxa de declínio do VEF1 em pacientes com doença obstrutiva moderada. Um estudo com pacientes >18 anos de idade com níveis de AAT sérica <11 micromoles/L e valor inicial de VEF1 de 35%-49% do predito, acompanhados por 3.5 a 7 anos, observou que a taxa de declínio do VEF1 era mais baixa em pacientes com VEF1 31%-49% do predito que estavam recebendo terapia de aumento em comparação aos em pacientes que não estavam (diferença média de 27 mL/ano, intervalo de confiança [IC] de 95% 3-51 mL/ano; P = 0.03).[\[50\]](#) Outro estudo com ex-fumantes com idade acima de 25 anos observou que a taxa de declínio do VEF1 era menor em pacientes recebendo terapia para aumentar a AAT (48 mL/ano vs. 75 mL/ano; IC de 95% 63-87 mL/ano; P = 0.02); quando estratificados pelo VEF1 inicial (<30% do predito, 30%-65% do predito, >65% do predito), observou-se uma diferença significativa apenas naqueles com VEF1 inicial de 30%-65% do predito.[\[53\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- 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 Oct 1;168(7):818-900.
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016;3:668-682. [Texto completo](#)
- 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;19:109-116.
- Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009;6:177-184.

Referências

- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963;15:132-140.
- Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84:13-31.
- 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 Oct 1;168(7):818-900.
- Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al. Clinical features of individuals with PI*SZ phenotype of alpha-1 antitrypsin deficiency: alpha 1-antitrypsin deficiency registry study group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1718-1725.
- Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2:155-160.
- Sveger T. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294:1316-1321.
- Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. [Texto completo](#)
- Lethbridge-Cejku M, Schiller JS, Bernadel L. Vital and Health Statistics, series 10, number 222: summary health statistics for US adults - National Health Interview Survey, 2002. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2004. [Texto completo](#)

9. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89:370-373.
10. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha 1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365:2225-2236.
11. O'Brien ML, Buist NR, Murphey WH. Neonatal screening for alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Pediatr*. 1978;92:1006-1010.
12. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:961-966.
13. Colp C, Pappas J, Moran D, et al. Variants of alpha-1 antitrypsin in Puerto Rican children with asthma. *Chest*. 1993;103:812-815.
14. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clin Genet*. 2003;64:382-397.
15. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 2002;122:1818-1829. [Texto completo](#)
16. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha-1 antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59:259-264. [Texto completo](#)
17. Kueppers F, Fallat R, Larson RK. Obstructive lung disease and alpha-1 antitrypsin deficiency gene heterozygosity. *Science*. 1969;165:899-901.
18. Kueppers F, Black LF. Alpha-1 antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110:176-194.
19. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi-type-Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77:14-27.
20. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency type Pi Z. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1922-1925.
21. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand*. 1978;204:345-351.
22. Alam S, Li Z, Atkinson C, et al. Z α 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:909-931.
23. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:419-427. [Texto completo](#)
24. Kopito RR, Ron D. Conformational disease. *Nat Cell Biol*. 2000;2:E207-E209.

25. Lomas DA, Mahadeva R. Alpha-1 antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest*. 2002;110:1585-1590.
26. Mahadeva R, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease 3: experimental animal models of pulmonary emphysema. *Thorax*. 2002;57:908-914. [Texto completo](#)
27. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:98-102.
28. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016;3:668-682. [Texto completo](#)
29. Stoller JK, Smith P, Yang P, et al. Physical and social impact of alpha-1 antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med*. 1994;61:461-467.
30. World Health Organization. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397-415.
31. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risks for cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1 antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 1986;314:736-739.
32. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. December 2015. <http://goldcopd.org> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
33. Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al. Alpha-1 antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow disruption in two large cohorts. *Chest*. 2010;138:1125-1132. [Texto completo](#)
34. 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;19:109-116.
35. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985;1:152-154.
36. Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:1157-1165.
37. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*. 1999;13:247-251. [Texto completo](#)
38. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1997;52:244-248. [Texto completo](#)
39. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1998;53:939-943. [Texto completo](#)

40. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1 antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med.* 1989;111:982-991.
41. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1998;87:1120-1124.
42. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1278-1283.
43. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency study group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest.* 1997;111:394-403.
44. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):68-74.
45. Lomas DA, Evans DL, Finch JT. The mechanism of Z alpha-1 antitrypsin accumulation in the liver. *Nature.* 1992;357:605-607.
46. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:154-166.
47. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax.* 1994;49:695-698. [Texto completo](#)
48. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:458-464.
49. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995;152(suppl):S77-S121.
50. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:49-59.
51. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1468-1472.
52. Wencker M, Banik N, Buhl R, et al. Long-term treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin. *Eur Respir J.* 1998;11:428-433. [Texto completo](#)
53. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha 1-AT study group. Does alpha 1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J.* 1997;10:2260-2263. [Texto completo](#)
54. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (7):CD007851. [Texto completo](#)

55. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 2010;11:136-143. [Texto completo](#)
56. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009;6:177-184.
57. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:685-700.
58. National Institute of Health and Care Excellence. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). June 2010. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
59. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:360-368.
60. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest.* 1981;68:1158-1165. [Texto completo](#)
61. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316:1055-1062.
62. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, et al. Pharmacokinetic study of alpha 1-antitrypsin infusion in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 1997;112:607-613.
63. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, et al. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA.* 1988;260:1259-1264.
64. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, et al. Augmentation therapy with alpha-1 antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003;123:1425-1434. [Texto completo](#)
65. Stoller JK, Rouhani F, Brantly M, et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha 1-antitrypsin, Respitin. *Chest.* 2002;122:66-74. [Texto completo](#)
66. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, et al. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1387-1392.
67. Barros-Tizon JC, Torres ML, Blanco I, et al; Investigators of the rEXA Study Group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6:67-78.
68. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:805-815.
69. Levine SM, Anzueto A, Peters JL, et al. Medium term functional results of single-lung transplantation for end stage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:398-402.

70. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report - 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1104-1122. [Texto completo](#)
71. Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, et al. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis. *Liver Transpl*. 2013;19:1370-1376.
72. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*. 1990;168 (Suppl):565-578.
73. Stolk J, Camps J, Feitsma HI, et al. Pulmonary deposition and disappearance of aerosolised secretory leucocyte protease inhibitor. *Thorax*. 1995;50:645-650.
74. Gorin AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol*. 1979;47:1315-1324.
75. Llewellyn-Jones CG, Lomas DA, Stockley RA. Potential role of recombinant secretory leucoprotease inhibitor in the prevention of neutrophil mediated matrix degradation. *Thorax*. 1994;49:567-572.
76. Kolodka TM, Finehold M, Woo SL. Hepatic gene therapy: efficient retroviral-mediated gene transfer into rat hepatocytes in vivo. *Somat Cell Mol Genet*. 1993;19:491-497.
77. Song S, Morgan M, Ellis T, et al. Sustained secretion of human alpha-1 antitrypsin from murine muscle transduced with adeno-associated virus vectors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14384-14388. [Texto completo](#)
78. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thoracic Surg*. 2007;83:241-251.
79. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the Spiration Valve System for emphysema to improve lung function (EMPROVE). May 2016. <https://clinicaltrials.gov> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
80. Stolk J, Stockley RA, Stoel BC, et al. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the γ -type retinoic acid receptor. *Eur Respir J*. 2012;40:306-312.
81. Moreno JA, Ortega-Gomez A, Rubio-Navarro A, et al. High density lipoproteins potentiate alpha-1 antitrypsin therapy in elastase-induced pulmonary emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;51:536-549.
82. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, et al. Predictors of mortality in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020-1026. [Texto completo](#)
83. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two-year survival in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 1994;7:1985-1987.
84. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency: natural course and therapeutic strategies. In: Boyer J, Blum HE, Maier KP, et al, eds. *Cirrhosis and its development*. Falk Symposium 115. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic; 2000:307-315.

85. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005 Nov;42(5):1208-36. [Texto completo](#)
86. World Health Organization. Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75:397-415.
87. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, et al. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J Intern Med. 1994 Nov;236(5):543-8.
88. Lhotta K, Vogel W, Meisl T, et al. Alpha1-antitrypsin phenotypes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. Clin Sci (Lond). 1994 Dec;87(6):693-5.
89. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, et al. The PiZ gene of alpha1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. Kidney Int. 1995 Sep;48(3):844-50.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização pósterio-anterior [PA])

Do acervo pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP



Figura 2: Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização lateral)

Do acervo pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP

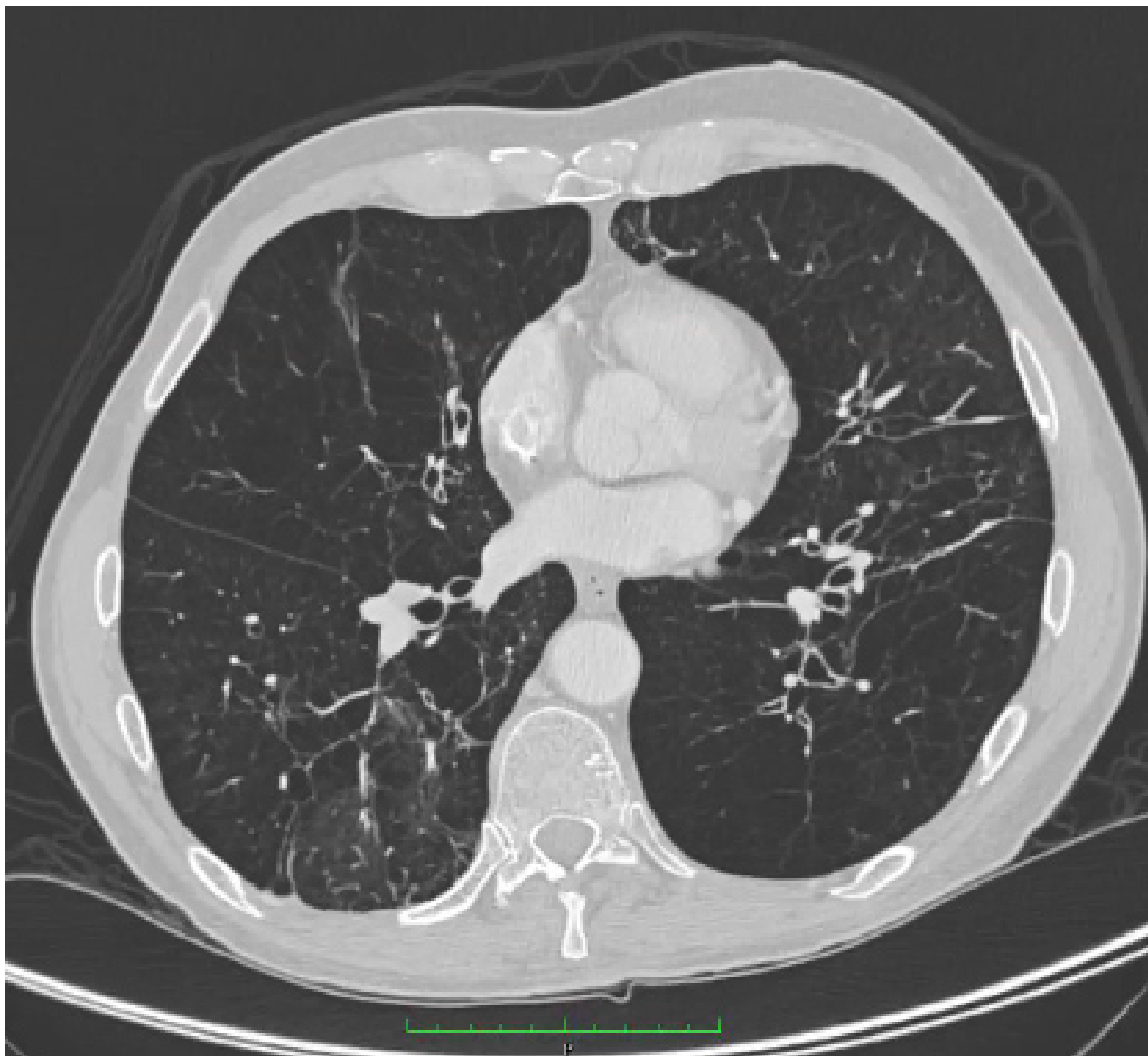


Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) de enfisema avançado em um paciente com deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT)

Do acervo pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

D. Kyle Hogarth, MD, FCCP

Associate Professor

Pulmonary and Critical Care, University of Chicago, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: DKH has served as a consultant for CSL Behring: manufacturer of AAT replacement therapy. Has lectured for CSL Behring, Grifols, and Shire: manufacturers of AAT replacement therapy. Research sponsored by Shire: manufacturer of AAT replacement therapy.

// Reconhecimentos:

Dr D. Kyle Hogarth would like to gratefully acknowledge Dr Paul J. Hutchison, a previous contributor to this monograph. PJH declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Jane Deng, MD

Assistant Professor of Medicine

David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: JD declares that she has no competing interests.

Franck Rahaghi, MD

Chair of Quality

Director, Pulmonary Hypertension Clinic, Head, Pulmonary Education and Rehabilitation, Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care, Cleveland Clinic Florida, Weston, FL

DIVULGAÇÕES: FR has been a consultant and speaker and has received funding from Baxter Healthcare and CSL Behring.

Graeme P. Currie, MD, FRCP

Consultant Chest Physician

Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK

DIVULGAÇÕES: GPC declares that he has no competing interests.