

**NORMA TÉCNICA Nº 01/2024**  
**ENFISEMA PULMONAR POR DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA**

**INTRODUÇÃO**

A AAT é uma glicoproteína, produzida pelo fígado e, pela circulação, alcança os pulmões. É codificada no gene SERPINA1, localizado no braço longo do cromossomo 14, e faz parte da superfamília dos inibidores de proteases serinas, e sua principal função é inibição enzimática e antielastolítica.

A deficiência de alfa-1 antitripsina é um distúrbio genético de herança autossômica co-dominante, que ocasiona quantidades muito baixas no sangue da proteína alfa-1 antitripsina (AAT), cuja principal função é proteger os pulmões e outros órgãos de substâncias prejudiciais, como fumaça de tabaco ou substâncias tóxicas produzidas em infecções.

Existem muitas variantes deste gene, até a presente data, mais de 100 alelos, dos quais cerca de 30 podem ter implicações clínicas, foram identificados. As variantes são nomeadas com letras do alfabeto, conforme o sistema protease inibitor (Pi, inibidor de protease), sendo a mais comum a M, que produz uma proteína que funciona normalmente em quantidades adequadas. Uma pessoa sem déficit terá uma variante M em cada cromossomo (será MM). No entanto, algumas destas variantes genéticas fazem com que a proteína não seja produzida (variantes nulas) ou não funcione regularmente (variantes Z, S).

As variantes anômalas dão origem ao aparecimento do déficit e sua gravidade dependerá do tipo de anomalia genética. Um gene normal e outro deficiente (heterozigoto), produz uma quantidade de proteína inferior ao normal, podendo ser suficiente para não apresentar riscos à saúde, sendo assim definidos os “portadores”. Deficiência de ambos os genes (homozigoto) terá uma quantidade de proteína muito baixa e risco aumentado de desenvolvimento de complicações relacionadas à falta da proteína, com diversas implicações clínicas e que afetam especialmente pulmões e fígado.

De acordo com os níveis séricos de AAT e a função molecular, as variantes são classificadas em quatro grupos:

- 1) normal (nível sérico e função normais): alelos M
- 2) deficiente (nível sérico reduzido para menos de um terço dos valores normais): alelo Z (frequentemente relacionado à doença pulmonar), variante S e variantes mais raras
- 3) nulo (nível sérico de AAT indetectável): alelos QO
- 4) disfuncional (nível sérico normal, mas com função reduzida): alelos F e Pittsburgh (entre outros)

Dentre todas as variantes relacionadas à doença clínica, a mutação Z é a mais comum (cerca de 95% dos casos), na tabela abaixo é mostrada as variantes mais frequentes, juntamente com as mutações e os dados clínicos associados.

Alelos	Tipos de mutação	Doença(s) associada(s)
Variantes normais		
M (vários subtipos)	Substituição (1 par de bases)	Nenhuma
Variantes deficientes		
S	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar
Z <sup>a</sup>	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
M <sub>malton</sub>	Deleção (3 pares de bases)	Pulmonar, hepática
S <sub>iiyama</sub>	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática
Alelos nulos		
QO (subtipos)	Deleção ou substituição	Pulmonar, eventualmente hepática
Alelos disfuncionais		
Pittsburgh	Substituição (1 par de bases)	Diátese hemorrágica
Z <sup>a</sup>	Substituição (1 par de bases)	Pulmonar, hepática

O alelo Z<sup>a</sup> é deficiente e também disfuncional.

Tem-se atribuído o enfisema pulmonar relacionado à deficiência de AAT ao desequilíbrio na relação funcional protease-antiprotease, haja vista que níveis séricos reduzidos de AAT (ou moléculas disfuncionais) são insuficientes para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica e de outras agressões. Portanto, a lesão resultante seria consequência do aumento dos fatores agressores (tabagismo, infecções, eventualmente fatores ocupacionais) e/ou da redução dos mecanismos protetores (notadamente os níveis séricos de AAT), com desvio no equilíbrio em favor da ocorrência de dano pulmonar acelerado.

Além das alterações quantitativas, com níveis teciduais reduzidos de AAT, a mutação mais comum (Z) torna a molécula de AAT cerca de cinco vezes menos eficaz na inibição da elastase neutrofílica e sujeita à formação de polímeros, como consequência apenas cerca de 15% das moléculas produzidas atingem a circulação, levando à redução dos níveis séricos que, no pulmão, contribuem para a lesão pulmonar. O tabagismo, além de potencializar a agressão pulmonar, reduz a ação da molécula de AAT como antiprotease em cerca de 2.000 vezes, e, portanto, representa importante fator evitável para o desenvolvimento de enfisema.

Diferentemente da doença pulmonar, a hepatopatia relacionada à deficiência de AAT não é causada pela redução dos níveis séricos da enzima, mas pelo acúmulo de polímeros no interior dos hepatócitos. Desse modo, somente os portadores de mutações que resultam em polimerização, podem apresentar hepatopatia. O mecanismo pelo qual o acúmulo intracelular de polímeros leva à lesão hepática, entretanto, ainda é desconhecido.

Após serem formados, os polímeros se acumulam no retículo endoplasmático dos hepatócitos, onde, em condições normais, são degradados por enzimas que atuam com função de “controle de qualidade”. A doença hepática, aparentemente, correlaciona-se à resultante da relação entre a formação de polímeros e a capacidade do sistema celular de “controle de qualidade” em degradar esses polímeros anormalmente formados. Parece haver considerável variabilidade individual na capacidade de degradação desses polímeros, o que explicaria o porquê de indivíduos de mesmo fenótipo apresentarem graus variáveis de doença hepática.

Estudos epidemiológicos realizados ao redor do mundo mostraram que a deficiência de AAT é aproximadamente tão freqüente quanto a fibrose cística, afetando um em cada 2.000-5.000 indivíduos. No mundo, estima-se que o número de portadores de variantes deficientes possa chegar a 3,4 milhões.

### **CÓDIGO INTERNACIONAL DA DOENÇA (CID-10)**

**J44.8** – Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

**J43.1** – Enfisema panlobular

**J43.8** – Outras formas de enfisema

### **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico engloba variáveis clínicas, radiológicas, funcionais pulmonares e laboratoriais. A deficiência de AAT tem sido associada ao desenvolvimento de doença pulmonar, doença hepática e doença em outros órgãos e sistemas, com menor freqüência. Praticamente 80% dos pacientes são identificados a partir da investigação de sintomas respiratórios, enquanto, em apenas 3% dos casos, o diagnóstico deve-se à doença hepática. O reconhecimento da deficiência de AAT como causa de doença pulmonar é importante para o pneumologista, já que pode haver grandes retardos entre o início dos sintomas e o diagnóstico.

A apresentação clínica habitual é semelhante à da DPOC relacionada ao tabagismo. Os sintomas mais prevalentes são dispnéia aos esforços, sibilância relacionada a infecções respiratórias, sibilância na ausência de infecções, expectoração e tosse crônica. A doença pulmonar na deficiência de AAT diferencia-se clinicamente da DPOC de origem tabagística por ter início mais precoce. Exacerbações da doença respiratória acometem até 50% dos pacientes, sendo mais freqüentes naqueles com bronquite crônica. Os relatos de prevalência de bronquiectasias nos indivíduos com deficiência de AAT mostraram grande variação e, quando presentes, as são do tipo cilíndrico ou sacular e predominam nos lobos com maior grau de enfisema, embora excepcionalmente possam preceder seu desenvolvimento.

Na radiografia simples do tórax, a deficiência de AAT caracteriza-se por sinais de hiperinsuflação, como rebaixamento e retificação das cúpulas diafragmáticas, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax e aumento do espaço aéreo retroesternal. Também são sugestivos da doença os achados de redução da trama broncovascular e áreas de hipertransparência, ambos de predomínio nas bases. Essas alterações, contudo, podem ser difusas. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax representa um método mais sensível para a detecção de doença pulmonar do que as radiografias simples, as provas de função pulmonar ou o quadro clínico. Não há, no momento, recomendação formal quanto à necessidade de acompanhamento tomográfico da doença, e a indicação do exame deve ser feita de forma individualizada.

As alterações espirométricas consequentes ao enfisema por deficiência de AAT são as mesmas descritas na DPOC de origem tabagística: obstrução ao fluxo aéreo, representada por redução da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF1 /CVF) e do VEF1, e CVF normal ou reduzida. Na prova de função pulmonar completa, observam-se aumento do volume residual e da capacidade pulmonar total, além de redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono. Alguns pacientes podem ter prova de função pulmonar com variação significativa após uso de broncodilatador. A recomendação atual é para que se realize, na avaliação inicial, prova de função pulmonar completa e gasometria arterial e, no seguimento, espirometria simples anualmente.

Em relação à doença hepática, a deficiência de AAT tem sido associada à colestase neonatal e à cirrose de desenvolvimento precoce, que pode progredir para carcinoma hepatocelular. Outras manifestações descritas com possível associação com a deficiência de AAT são a paniculite e as vasculites relacionadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos. Para diagnóstico de doença

hepática, devem ser realizados exames para avaliação das enzimas hepáticas (transaminases e outras) e, em caso de alterações, uma ultrassonografia abdominal para descartar outras causas de doença hepática, segundo critério do especialista responsável.

Em pacientes com alterações clínicas sugestivas de deficiência de AA a doença deve fazer parte do diagnóstico diferencial; Recomenda-se fazer os testes de quantificação dos níveis séricos de AAT nos seguintes casos:

- ✓ Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
- ✓ Enfisema de início precoce (menos de 45 anos)
- ✓ Enfisema na ausência de exposição a fatores de risco conhecidos (tabagismo, fatores ocupacionais)
- ✓ Enfisema predominantemente basal
- ✓ Pacientes com asma mal controlada apesar de seguirem tratamento correto.
- ✓ História familiar de enfisema, dispnéia e tosse, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite
- ✓ Pacientes com bronquiectasias sem causa definida
- ✓ Pacientes com doença hepática sem causa conhecida.
- ✓ Pacientes com paniculite ou vasculite de causa desconhecida.
- ✓ Parentes consanguíneos de paciente com diagnóstico de deficiência de AAT.
- ✓ Pacientes que realizaram um proteinograma que mostram uma diminuição nas alfa globulinas

Tendo em vista que a deficiência de AAT é uma condição hereditária, recomenda-se que os familiares de primeiro grau dos indivíduos afetados, realizem os testes, uma vez que pode ser detectado o distúrbio de forma precoce e, desta forma, medidas preventivas podem ser tomadas para evitar aparecimento de doenças relacionadas e garantir o acompanhamento e tratamento para membros afetados.

Os testes quantitativos comercialmente disponíveis, que empregam imunodifusão radial ou nefelometria, tendem a superestimar os níveis séricos quando comparados ao teste padrão purificado do National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Além disso, a AAT comporta-se como uma proteína de fase aguda, e seus níveis séricos podem estar falsamente aumentados durante processos inflamatórios e infecciosos. Ainda assim, a dosagem dos níveis séricos de AAT é fundamental no processo diagnóstico, sendo que os valores normais variam de acordo com o método empregado. Na tabela abaixo estão colocados métodos disponíveis de determinação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, seus valores normais e os valores considerados “protetores”:

Método	Valores normais	Limiar protetor
Teste padrão purificado (NHLBI) <sup>a</sup>	20 a 53 µmol/L	11 µmol/L
Nefelometria	83-120 a 200-220 mg/dL	50 mg/dL
Imunodifusão radial	150-200 a 350-400 mg/dL	80 mg/dL

<sup>a</sup>NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute* (Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue).

Ainda que diferentes concentrações séricas de AAT possam sugerir determinados fenótipos, evidência de níveis séricos reduzidos ou ausentes de AAT deve ser seguida por estudo de fenotipagem para identificação das variantes de AAT e confirmação do diagnóstico.

O diagnóstico de deficiência de AAT, portanto, é confirmado quando níveis séricos reduzidos são encontrados concomitantemente com um fenótipo sabidamente relacionado à doença. O diagnóstico em nível molecular (genotipagem), disponível em laboratórios especializados, é um método de exceção para a confirmação diagnóstica nos casos em que haja discrepância entre os níveis séricos de AAT e o fenótipo identificado; é indicado também para a identificação de variantes raras e para o estudo de novas variantes.

## TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Atualmente não existe tratamento que corrija a alteração genética de pacientes com deficiência de alfa-1 antitripsina, porém existem tratamentos para as diferentes manifestações que produz, e ainda a possibilidade de administração de alfa-1 antitripsina que compensação do déficit

Os portadores de DPOC secundária à deficiência de AAT devem receber tratamento usual conforme as principais diretrizes vigentes, incluindo fármacos broncodilatadores, corticosteróides inalatórios (quando indicados), reabilitação pulmonar e tratamento precoce e adequado de exacerbações.

O tratamento específico atualmente disponível para a doença pulmonar secundária à deficiência de AAT consiste em infusão intravenosa periódica de concentrados da proteína purificados a partir de plasma humano; tal reposição visa a elevar os níveis séricos de AAT e, assim, reconstituir a defesa pulmonar contra a elastólise tecidual. A infusão dos diversos preparados de AAT parece satisfazer critérios bioquímicos de eficácia; demonstrou-se a conservação da atividade antielastolítica das moléculas após a administração intravenosa. Além disso, consegue-se produzir níveis séricos acima do “limiar protetor”, o que é considerado ponto fundamental da terapia de reposição. Além de alentecer a progressão do enfisema, a reposição de AAT parece ter outros efeitos benéficos, como reduzir os indicadores de inflamação brônquica.

A reposição de AAT tem-se mostrado bem tolerada, sendo indicada em alguns casos de efisema pulmonar, não observando-se efeitos de reparação aos danos causados aos pulmões, mas impedindo deterioração futura. Em relação as doenças hepáticas, não há qualquer evidência de eficácia com a terapia de reposição. Os efeitos colaterais da infusão, como cefaléia, tontura, náuseas e dispnéia, são, em sua maioria, leves ou moderados. Além disso, a frequência com que esses efeitos ocorrem é bastante baixa.

Os benefícios da terapia de reposição parecem ser mais expressivos em determinados grupos de pacientes, de modo que, atualmente, diretrizes internacionais recomendam que a reposição de AAT seja reservada para pacientes com doença pulmonar clinicamente estabelecida e progressiva, a despeito de terapia convencional otimizada. Parecem ter mais benefício com a reposição os pacientes com obstrução moderada do fluxo aéreo (VEF1 entre 35-50/60% do previsto). Deve-se ter em mente, entretanto, que não existe unanimidade na indicação de terapia de reposição de AAT. A terapia de reposição tem sido sugerida também para portadores de deficiência de AAT submetidos a transplante pulmonar. Durante episódios de rejeição ou infecção, tendo em vista o aumento da atividade elastolítica, a reposição de AAT pode ser considerada.

Até o momento, somente a eficácia bioquímica da reposição de AAT foi claramente confirmada, ao passo que o efeito sobre os marcadores biológicos relevantes para o desenvolvimento do enfisema ou a eficácia da reposição sobre as variáveis clínicas, funcionais ou de progressão da doença são ainda especulativos. Apesar dessas limitações, a terapia de reposição de AAT está aprovada em alguns países, inclusive no Brasil, embora poucos estudos disponíveis demonstrem ser essa uma terapêutica de custo-efetividade pouco favorável. Contudo, é necessário levar-se em consideração que a terapia de reposição representa a única opção de tratamento específico disponível para esses pacientes.

Com relação as alterações hepáticas, não existe tratamento específico para estas. Contudo, é importante, assim como em outras doenças hepáticas, seguir os controles médicos prescritos, evitar ingestão de álcool e uso de medicamentos sem supervisão médica. O transplante de fígado pode ser indicado em pacientes com doença hepática muito avançada.

## MEDICAMENTOS

- **Alfa-1 Antitripsina (AAT)** 1000 mg injetável frasco-ampola.

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Residir no estado de Pernambuco;
- Diagnóstico e acompanhamento realizado por médico especialista (Pneumologista) dos serviços especializados vinculados a rede SUS;
- Idade  $\geq$  18 anos
- Deficiência de alfa-1 antitripsina demonstrada por níveis séricos  $\leq$ 35% dos valores normais
- Fenótipo PiZZ ou variantes deficientes raras
- Abstinência do tabagismo por pelo menos 6 meses
- Enfisema pulmonar demonstrado por quadro clínico associado a VEF1 /CVF  $<$  0,70 e VEF1  $<$  80%
- Demonstração de perda acelerada de função pulmonar em casos não-índice
- Exclusão de deficiência de imunoglobulina A associada

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não atendimento aos critérios de inclusão acima descritos;
- Hipersensibilidade conhecida ou intolerância aos componentes do medicamento;
- Reações alérgicas locais e sistêmicas;
- pacientes com deficiência de IgA e que tenham desenvolvido anticorpos ao IgA, devido ao risco de hipersensibilidade grave.

#### CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

- Efeitos colaterais graves, tais como, reações anafiláticas;
- Tabagismo

#### ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose é 60 mg por kg de peso corpóreo, administrada por infusão intravenosa uma vez por semana a uma velocidade de infusão de aproximadamente 0,08 mL/kg/min, usando uma linha de infusão específica separada. Esta velocidade de infusão pode ser ajustada com base na tolerabilidade do paciente. Para alcançar o nível sérico desejado de alfa1antitripsina e a resposta clínica, a dose pode ser ajustada ao longo do tempo. Não deve ser administrada por via intramuscular.

#### REFERÊNCIAS

- 1- Aquiles A Camelier; Daniel Hugo Winter; José Roberto Jardim; Carlos Eduardo Galvão Barboza; Alberto Cukier; Marc Miravittles, Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 34, n. 7, p. 514-527, 2008.
- 2- Ana Bustamante; Beatriz Lara; Rafael Vidal; Alberto Herrejón; Ignacio Blanco; José María Hernández, Guía para pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*, 2ª edição.
- 3- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024 Report.  
<https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

## DOCUMENTOS A SEREM APRESENTADOS

### 1. Documentos Pessoais (Cópias)

Solicitação inicial
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carteira de Identidade–RG</li> <li>• Cadastro de Pessoa Física–CPF</li> <li>• Cartão Nacional de Saúde –CNS</li> <li>• Comprovante de Residência (Conta de Água, Luz, Telefone ou Declaração de Residência)</li> <li>• Declaração Autorizadora, caso deseje credenciar representante para receber os medicamentos</li> </ul>

### 2. Documentos Emitidos pelo Médico (Originais)

Solicitação inicial e Renovação	Adequações
<p><b>LME</b> - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);</p> <p><b>Receita Médica</b>, com posologia para até 6 (seis) meses de tratamento.</p>	<p><b>LME</b> - Laudo para Solicitação/Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAF (no campo anamnese, preencher com a história clínica do (a) paciente e se o espaço não for suficiente utilizar laudo complementar);</p> <p><b>Receita Médica</b>, com posologia para até 6 (seis) meses de tratamento;</p> <p><b>Laudo Médico</b> – com justificativa clínica emitido por médico especialista (Pneumologista).</p>

### 3. Exames (Cópias)

Solicitação inicial	Renovação a cada 6 meses
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometria</li> <li>• Radiografia de tórax com laudo</li> <li>• Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax com laudo</li> <li>• Dosagem de alfa-1 antitripsina</li> <li>• Fenotipagem (tipagem Pi)</li> <li>• Dosagem sérica de IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometria</li> </ul>

### Revisões

Data	Rev	Atualização	Revisores
01/2024	00	Aprovação da Norma	CAFT
01/2024	00	Criação da Norma	CEFT