

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Aspectos pulmonares na deficiência de alfa-1-antitripsina

Pulmonary aspects in alpha-1-antitrypsin deficiency

LUIZA ÉRIKA SCHMID MELO NETO, CYRO TEIXEIRA DA SILVA JUNIOR, GILBERTO PEREZ CARDOSO, ÂNGELA SANTOS FERREIRA, GUILHERME DA COSTA MARINO, NICOLAU PEDRO MONTEIRO

RESUMO

A deficiência de α -1-antitripsina é uma desordem genética de herança autossômica recessiva, tendo como fenótipo mais comum o inibidor de protease tipo ZZ. A doença predomina em indivíduos brancos de origem europeia, e a sua frequência, tanto na Europa, como na América do

ABSTRACT

Alpha-1-antitrypsin deficiency is an autosomal hereditary disorder and the large majority of individuals with severe deficiency are protease inhibitor type ZZ. The disease occurs predominantly in white persons of European origin and its frequency in Europe and North America is compa-

Trabalho realizado pelo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Recebido para publicação/*Received for publication*: 03.07.17
Aceite para publicação/*Accepted for publication*: 04.01.17

Norte, é comparável à da fibrose quística (1:2000 a 1:7000). Os indivíduos com esta deficiência podem ser assintomáticos, sendo que a manifestação mais prevalente, também apontada como a maior causa de invalidez e morte nesses pacientes, é a doença pulmonar obstrutiva crónica. Nos indivíduos portadores da doença, o tabagismo constitui o factor de risco mais importante. A doença é muito pouco diagnosticada. Várias estratégias de tratamento têm sido utilizadas.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (2): 145-154

Palavras-chave: alfa-1-antitripsina; doença pulmonar obstrutiva crónica.

rable to that of cystic fibrosis (1 in 2000 to 1 in 7000). Persons with this deficiency may have no clinical manifestations, but the most prevalent clinical disorder associated, also pointed as the most frequent cause of disability and death, is chronic obstructive pulmonary disease. In those individuals, tobacco smoking is the major risk. The condition appears to be widely underdiagnosed, based on studies. Several strategies have been explored in the treatment of this deficiency.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (2): 145-154

Key-words: alpha-1-antitripsin; chronic obstructive pulmonary disease.

INTRODUÇÃO

A deficiência de α -1-antitripsina (α -1-AT) é uma doença de origem genética, de herança autossómica recessiva, na qual existem alelos de deficiência no *locus* dos inibidores de protease (Pi), que se situa no braço curto do cromossoma 14. O alelo de deficiência mais comum é o denominado PiZ, e a grande maioria dos indivíduos portadores da deficiência grave têm fenótipo PiZZ. A doença predomina em indivíduos brancos de origem europeia, e a sua frequência, tanto na Europa, como na América do Norte, é comparável à da fibrose quística (1:2000 a 1:7000). A deficiência foi descrita pela primeira vez em 1963 por Laurell e Erickson, que notaram uma associação entre doença pulmonar e anormalidades no pico de α -1-globulina na electroforese sérica². Os indivíduos portadores podem ser assintomáticos ou apresentarem enfisema pulmonar, a manifestação mais prevalente e apontada como a maior causa de invalidez e morte nestes pa-

cientes. O vício de fumar é o maior factor de risco para o desenvolvimento do enfisema pulmonar que aparece muito mais cedo, em torno da terceira década de vida, em contraste com os portadores de enfisema pulmonar que não apresentam essa deficiência. A segunda manifestação clínica mais frequente é a doença hepática, que tem como apresentação típica uma colestase na infância, geralmente benigna, e que tende a regredir na adolescência.

A doença em questão ainda é pouco diagnosticada, e várias estratégias terapêuticas têm sido empregadas no seu tratamento.

1. Estrutura e funções da α -1-AT

A α -1-antitripsina é um membro da família dos inibidores de proteases séricas ou família das serpinas que também inclui a α -1-antiquimotripsina, α -2-antiplasmina, activador de plasminogénio I, globulina ligadora de tiroxina, globulina

ligadora de cortisol, angiotensinogénio e o inibidor de leucócitos³. Os membros dessa família têm mais de 30% de sequências homólogas e possuem uma arquitectura molecular semelhante, particularmente nas regiões móveis de sua molécula¹³. Eles diferem das outras famílias de inibidores de protease por terem um mecanismo de acção complexo, que envolve a capacidade de mudar a sua conformação.

Elastase neutrofílica, catepsina G e proteinase 3 constituem o maior inibidor de α -1-AT do pulmão³. O parênquima pulmonar está exposto à acção dessas enzimas proteolíticas devido à passagem de neutrófilos através do tecido conjuntivo pulmonar. A elastase neutrofílica é libertada em grandes quantidades em resposta à activação dos neutrófilos e tem como substratos certos componentes da matriz extracelular. A libertação excessiva de elastase neutrofílica resulta em destruição do parênquima pulmonar. Portanto, a α -1-AT tem como função importante impedir essa destruição. Actua como antienzima no pulmão.

2. Genética

O *locus* genético da α -1-antitripsina, designado Pi, localiza-se no braço curto do cromossoma 14 e consiste num par de genes de 12,2 quilobase composto por 7 exons e 6 introns. A tradução do RNA mensageiro (RNAm) da α -1-antitripsina resulta numa cadeia de 418 aminoácidos, incluindo um peptídeo-sinal de 24 aminoácidos. A proteína é glicosilada e modificada no retículo endoplasmático rugoso. Ao concluir a sua estrutura terciária, a α -1-antitripsina dirige-se ao complexo de Golgi, onde as suas cadeias laterais de carbo-hidrato são modificadas antes do empacotamento e da libertação da proteína. O produto final do gene consiste numa glicoproteína de 52 quiloDalton³. Todo o processo desde a tradução até a secreção dura menos que 90 minutos²⁰.

O gene da α -1-antitripsina é expresso em células

de diferentes linhagens, com expressão maior nos hepatócitos, sendo o seu nível sérico quase totalmente proveniente da produção hepática. Células como neutrófilos, fagócitos mononucleares, células do epitélio intestinal e do parênquima renal também são responsáveis pela síntese de α -1-antitripsina, cuja produção a partir dessas células provavelmente tem maior importância no processo inflamatório, limitando a degradação da matriz extracelular local devido à migração das células inflamatórias.

Mais de 75 alelos (tipos de inibidor de protease) de α -1-antitripsina foram descritos e um código de letras foi desenvolvido baseado na sua mobilidade electroforética¹².

3. Epidemiologia

Estima-se que existam mais de 100 000 pessoas com deficiência de α -1-antitripsina nos Estados Unidos. Mais de 90% dos indivíduos com deficiência clínica têm o fenótipo PiZZ, sendo que o restante é explicado por cerca de outras 20 variantes mais raras²⁰. O alelo PiZ ocorre numa frequência de 0,01 a 0,02 em americanos brancos, correspondendo a uma frequência de homozigotos PiZZ de 1 para 6700; e ocorre numa frequência de 0,02 a 0,03 no Norte de Europa³. O alelo PiZ tem maior frequência nos países escandinavos e está ausente em populações negras e orientais, excepto onde há miscigenação com populações brancas²⁰. Nas populações asiáticas, a deficiência de α -1-antitripsina está sempre associada a alelos não Z. O alelo PiS ocorre mais comumente na Península Ibérica. O alelo nulo (PiQO) ocorre numa frequência de 0,00017^{3, 20}.

4. Patogénese

A α -1-antitripsina está presente no plasma e entra nos pulmões por difusão passiva. O endo-

télio é relativamente permeável à proteína, sendo a concentração no interstício de aproximadamente 80% da concentração plasmática. De modo contrário, o epitélio constitui uma barreira relativamente impermeável ao movimento da molécula. Como se acredita que a destruição da elastina do pulmão no espaço intersticial esteja relacionada com o desenvolvimento de enfisema, a concentração de α -1-antitripsina no interstício é crítica para a protecção da integridade pulmonar e esta é de um modo geral semelhante à do plasma¹⁸.

A elastase neutrofilica é armazenada nos grânulos azurofilicos de leucócitos polimorfonucleares maduros. Esses grânulos são exocitados com a activação dos neutrófilos e a protease contida é libertada na sua forma ativa. A concentração de elastase dentro desses grânulos é de aproximadamente 5 μ M, quantidade muito maior do que a concentração normal de α -1-antitripsina no plasma, que é de 30 μ M, e no interstício, que é de 24 μ M. Foi postulado que a enzima manteria a sua capacidade de digerir o tecido conectivo até que a sua concentração se igualasse à dos seus inibidores. Posteriormente, foi demonstrado que, com a difusão das moléculas a partir dos neutrófilos, a concentração de elastase segue uma curva exponencial. Inicialmente, a concentração cai rapidamente; contudo, permanece acima de 10 μ M por uma ampla área. Portanto, a concentração de elastase cai rapidamente e iguala-se à concentração de α -1-antitripsina nos pacientes normais ou heterozigotos. Logo, o dano proteolítico fica limitado a uma área próxima do grânulo, mesmo em pessoas com deficiência parcial. No fenótipo PiZZ, a concentração plasmática média de α -1-antitripsina é de 5 μ M, o que resulta teoricamente numa concentração intersticial de 4 μ M. Consequentemente, a quantidade de elastase libertada nos pulmões excede a quantidade de α -1-antitripsina presente, resultando numa actividade persistente da elastase com consequentes destruição pulmonar e enfisema¹⁸. Associadamente, existe nos pacientes com

deficiência de α -1-antitripsina um recrutamento aumentado de neutrófilos para o pulmão, o qual se acredita ocorrer devido à libertação de leucotrieno B4 por macrófagos alveolares, o que se deve à presença de actividade proteolítica não inibida no espaço alveolar¹⁸.

O desequilíbrio entre a quantidade de elastase e anti-elastase também pode estar associado a um risco aumentado para bronquite crónica, pois a elastase neutrofilica induz experimentalmente a metaplasia em células secretórias de brônquios e é um potente estimulador da secreção de muco²⁰.

O tabagismo, que constitui o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), está associado a uma deterioração importante na capacidade de actividade anti-elastase do pulmão, pois através de substâncias oxidantes o fumo actua inactivando o resíduo de metionina presente no centro reactivo da molécula de α -1-AT, diminuindo consideravelmente a sua actividade antiprotease³.

5. Manifestações pulmonares clínicas, imagiológicas e funcionais

DPOC é a desordem clínica mais prevalente associada à deficiência de α -1-AT. Cerca de 95% dos pacientes com deficiência grave têm fenótipo PiZZ. Outros fenótipos associados ao DPOC incluem as variantes nulas a alguns indivíduos PiSZ. O papel da deficiência intermediária (PiMZ e PiSZ) no desenvolvimento da doença permanece incerto, ao contrário dos indivíduos portadores do fenótipo PiZZ, os quais apresentam DPOC em 74,8% dos casos²⁰.

A lesão dominante na deficiência de α -1-antitripsina é o enfisema panacinar que predomina nas bases pulmonares, o qual é distinto do enfisema centrolobular e de lobos superiores, encontrado nos fumadores¹³. A gravidade da doença, a idade de apresentação dos sintomas respiratórios, a obstrução fisiologicamente

demonstrável ao fluxo aéreo e a mortalidade variam muito e estão fortemente associadas ao tabagismo. Indivíduos que nunca fumaram raramente desenvolvem sintomas respiratórios antes da quinta década de vida e a deterioração da função respiratória, que é geralmente leve, não é detectável antes da sexta ou sétima décadas; contudo, ocasionalmente, uma grave obstrução ao fluxo aéreo desenvolve-se entre os que nunca fumaram. Nos tabagistas, os sintomas pulmonares decorrentes do enfisema ocorrem a partir da terceira ou quarta décadas de vida^{3, 14}.

Dentro do grupo das DPOC, porém, em contraste com o enfisema, apenas 20 a 34% dos pacientes desenvolvem bronquite crônica. Porém, também apresenta como maior factor de risco a associação ao tabagismo²⁰.

Assim como em pacientes com DPOC não relacionado com a deficiência de α -1-antitripsina, a hiperresponsividade brônquica é comumente encontrada entre os indivíduos portadores dessa doença, sendo relatada uma frequência que varia de 4 a 34%^{3, 20}. Alguns estudos encontraram uma frequência superior de asma em pacientes com DPOC e deficiência de α -1-AT, quando comparado com outros pacientes DPOC, sugerindo que a falta de antiprotease nas vias aéreas pode aumentar a propensão para o desenvolvimento de asma¹⁰. A atopia pode ser um factor de risco para o desenvolvimento de obstrução ao fluxo aéreo na deficiência de α -1-antitripsina^{10, 20}.

Observa-se a presença de bronquiectasias em alguns pacientes com deficiência grave de α -1-AT, tendo sido relatada uma prevalência de 5 a 10%²⁰; contudo, o único estudo de caso-controlo disponível falhou em demonstrar associação entre as bronquiectasias e a deficiência de α -1-AT, não havendo diferença na distribuição dos alelos ou do fenótipo de deficiência entre pacientes com essa condição e indivíduos saudáveis; porém, há diferença significativa entre os pacientes com bronquiectasias dependendo da coexistência ou não de enfisema, sobrevivendo uma ocorrência

aumentada do alelo PiZ em pacientes com bronquiectasias e enfisema^{6, 20}. O tipo de bronquiectasia mais frequente nesses pacientes, a cilíndrica (18), o qual sabidamente pode ocorrer como resultado da patologia pulmonar na DPOC usual. Portanto, as bronquiectasias podem ser uma consequência do enfisema pulmonar nos pacientes com fenótipo PiZZ⁶.

Crianças e adolescentes com deficiência de α -1-antitripsina parecem não apresentar anormalidades significativas da função pulmonar¹⁶.

Os sintomas pulmonares da deficiência de α -1-antitripsina incluem dispneia progressiva, tosse mínima, com produção de pequena quantidade de escarro mucóide. As infecções do tracto respiratório inferior são menos frequentes do que nos pacientes com bronquite crônica predominante. Tal como os sintomas, os sinais encontrados no exame físico são os encontrados no enfisema pulmonar e na bronquite crônica. Estes compreendem utilização dos músculos respiratórios acessórios, hiperinsuflação torácica, hiperressonância à percussão, redução da intensidade do murmúrio vesicular e das bulhas cardíacas, assim como sibilos em mais de 20% dos casos²⁰. Em contraste com DPOC não relacionado com a deficiência de α -1-antitripsina, os sinais encontrados são predominantes nas bases.

A aparência característica do enfisema nos pacientes portadores de deficiência de α -1-AT na radiografia de tórax é de um aumento na translucência dos campos pulmonares, com um predomínio nas bases, e uma escassez da vascularização pulmonar, a qual não se estende até à periferia, sendo que a trama vascular nos lobos superiores é relativamente preservada. Além disso, há evidências de hiperinsuflação pulmonar: os diafragmas encontram-se rebaixados e rectificadas, com o ângulo anterior do diafragma excedendo 90° nas radiografias realizadas em perfil, um aumento no espaço retroesternal maior do que 3,5 cm é visualizado, além de uma silhueta cardíaca alongada e estreitada. Bolhas estão comumente presentes.

Esse enfisema panacinar (panlobular) também pode ser identificado em fumadores, no pulmão do idoso ou em processos de obstrução bronquiolar⁵.

A função pulmonar em pacientes com doença estabelecida revela evidências de reduzidas taxas de fluxo expiratório, a capacidade vital encontra-se preservada ou reduzida. O volume residual e a capacidade residual funcional estão quase sempre mais elevados do que o normal. A capacidade pulmonar total também está aumentada. A capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono está diminuída, enquanto o gradiente alveolar-arterial de oxigénio se apresenta aumentado¹⁴.

A cintigrafia de ventilação-perfusão pulmonar demonstra uma redução da perfusão arterial com um predomínio basal, devido à hipertensão pulmonar e à perda do leito capilar pulmonar. Essa alteração está frequentemente presente antes do desenvolvimento do distúrbio pulmonar¹⁴.

A tomografia computadorizada do pulmão demonstra perda do parênquima pulmonar, aumento dos espaços aéreos e formação de bolhas. Essas alterações ocorrem previamente às anormalidades da função pulmonar. A tomografia computadorizada parece demonstrar mais precocemente a destruição do parênquima pulmonar, quando comparada com a cintigrafia. A capacidade de quantificar as alterações do enfisema constitui uma outra vantagem da tomografia computadorizada^{1,9}.

Na gasometria arterial, observa-se geralmente normoxia ou hipóxia, normalmente em associação com hipocápnia. Hipercápnia pode ocorrer em casos mais avançados, quando uma acentuada diminuição do volume expiratório forçado em um segundo (VEF 1.0) já está presente¹⁴.

A angiografia pulmonar demonstra uma reduzida perfusão capilar e uma redução da arborização dos vasos arteriais¹.

6. Factores predisponentes para a doença pulmonar

Permanece indefinida a influência de poluentes atmosféricos sobre a função pulmonar no contexto da deficiência de α -1-AT³, embora existam evidências que sugerem que a poluição atmosférica e os irritantes ocupacionais (ozono, dióxido sulfúrico, óxidos de nitrogénio, aerossóis ácidos e partículas respiráveis) contribuem para uma maior morbidade em pacientes com DPOC. Contudo, os efeitos do tabagismo sobre os sintomas e a deterioração da função pulmonar em indivíduos com e sem deficiência de α -1-antitripsina são muito mais importantes do que os efeitos da poluição urbana ou ocupacional²⁰, enquanto a exposição passiva ao tabaco provavelmente contribui para um aumento na frequência de bronquite crónica, mas não contribui para a deterioração da função pulmonar¹⁵.

As infecções do tracto respiratório inferior durante a infância podem estar associadas ao desenvolvimento de DPOC na vida adulta, e também foram identificadas como um factor de risco para obstrução crónica ao fluxo aéreo em adultos com deficiência grave de α -1-AT²⁰.

Tanto a ocorrência de enfisema num familiar como a coexistência de asma num indivíduo com deficiência de α -1-AT parecem aumentar o risco de desenvolvimento de DPOC^{10,20}.

Além destes factores descritos, parece que factores genéticos ainda não identificados podem influenciar a gravidade da doença, pois uma parte considerável dos indivíduos PiZZ, quando identificados na população geral, têm formas relativamente menos graves de doença pulmonar^{8,20}.

7. Manifestações pulmonares na deficiência intermediária de α -1-AT

O papel da deficiência intermediária de α -1-AT sobre a deterioração da função pulmonar

permanece incerto. Há evidências que mais de 10% dos indivíduos com fenótipo PiSZ desenvolvem enfisema³. Em relação ao fenótipo PiMZ, estudos populacionais sugeriram que este está associado à redução da função pulmonar em indivíduos com DPOC clinicamente estabelecida e pode levar a um declínio anual da função pulmonar levemente maior (19%) e a um risco aumentado de DPOC em indivíduos assintomáticos quando comparados com indivíduos geneticamente normais, durante um acompanhamento prolongado⁷.

Devido à alta frequência do genótipo MZ na população, mesmo um pequeno efeito deste na deterioração da função pulmonar pode contribuir para um risco aumentado de DPOC. Portanto, o fenótipo PiMZ provavelmente contribui para pelo menos tantos casos de DPOC na população geral como a deficiência grave de α -1-AT (fenótipo PiZZ)⁷.

8. Outras manifestações clínicas na deficiência de α -1-AT

A segunda manifestação clínica mais frequente na deficiência de α -1-AT é a doença hepática. Durante o período neonatal, aproximadamente 70% das crianças com fenótipo PiZZ apresentam provas de função hepática anormais, o que é geralmente auto-limitado; porém, 10% desenvolve hepatite e colestase clinicamente significativas; desses pacientes, cerca de um terço irá desenvolver cirrose hepática¹¹. Calcula-se que 5 a 10% dos pacientes com deficiência de α -1-AT acima de 50 anos tenham cirrose¹¹. Adicionalmente, displasia das células hepáticas e carcinoma hepatocelular podem ocorrer em casos avançados¹¹. Existe uma associação causal entre as inclusões intracelulares, formadas por polímeros de α -1-AT encontradas nos hepatócitos e a doença hepática, pois essas inclusões exercem um efeito hepatotóxico^{3,20}.

Outras manifestações clínicas: doença hemorrágica na infância, paniculite e aumento da porcentagem de abortos; além disso, há uma aparente associação entre a doença e a ocorrência de aneurismas arteriais e de glomerulonefrite membranoproliferativa^{3,16,20}.

9. História natural e prognóstico da doença pulmonar

A função pulmonar dos indivíduos com deficiência grave de α -1-AT geralmente está preservada nas primeiras duas décadas de vida, podendo permanecer preservada até à quinta ou sexta décadas nos que nunca fumaram, sendo que entre os fumadores o enfisema pulmonar pode ocorrer na terceira ou quarta décadas de vida. Foi descrita uma redução anual variável no VEF 1.0 em pacientes portadores de deficiência de α -1-AT e fumadores de 42 mL a 317 mL por ano²⁰. Estes dados contrastam com o declínio mais modesto que ocorre nos não fumadores, que varia de 60 a 100 mL e, nos indivíduos saudáveis, de 15 a 20 mL anualmente³.

A causa mais frequente de morte relacionada com pacientes PiZZ é a insuficiência respiratória (59% das mortes), sendo que uma menor parte das mortes é atribuída a complicações da doença hepática (13%)²⁰. Sugeriu-se que a sobrevivência actual em pacientes PiZZ até à idade de 60 anos é de apenas 16%, com 85% de sobrevivência na população normal^{3,20}. Foi estimado que a expectativa média de vida nos indivíduos com deficiência grave de α -1-AT é de 52 anos para fumadores e 67 anos para não fumadores^{3,20}. Outros dados sugerem que a mortalidade para fumadores e não fumadores, aos 55 anos, é muito diferente: mulheres não fumadoras, 2%; homens não fumadores, 35%; mulheres fumadoras, 70%; homens fumadores, 82%³.

10. Diagnóstico laboratorial da deficiência de α -1-AT

A doença é sugerida pela ausência ou diminuição no pico de α -1-globulina à electroforese sérica de proteínas, pois em condições normais a α -1-AT representa até 90% dessa fracção. A deficiência de α -1-AT é confirmada pela medida dos níveis séricos de α -1-AT, acessados por imunodifusão radial ou imunolectroforese. Pode-se então determinar o fenótipo do paciente pela tipagem genética dos tipos de inibidores de protease através de técnicas de focalização isoeléctrica em gel de poliacrilamida e de imunolectroforese.

Deve-se considerar que a α -1-AT é um reagente de fase aguda, encontrando-se, portanto, em níveis aumentados em associação com muitas reacções inflamatórias e também em resposta à administração de estrogénio. Níveis séricos baixos podem ser vistos na falência hepática aguda ou na síndrome nefrótica ou enteropatia perdedora de proteínas. Consequentemente, os resultados são passíveis de interpretação equívoca, sendo fundamental a avaliação do fenótipo¹⁶.

Os numerosos alelos são nomeados de acordo com as suas características de migração num pH de 4,0 a 5,0 na difusão isoeléctrica em gel de poliacrilamida. Variantes exibindo um alto ponto isoeléctrico são nomeados com letras do início do alfabeto, enquanto aquelas com um ponto isoeléctrico mais baixo são designados com letras do final do alfabeto³.

11. Rastreio da deficiência de α -1-AT

Baseando-se na frequência do defeito genético estimado a partir de estudos de rastreio na população (1/1575 a 1/5097) e em pacientes com DPOC (2 a 3%), a proporção de pacientes diagnosticados com deficiência de α -1-AT provavelmente representa uma pequena fracção dos indivíduos que possuem a doença na população

geral²⁰. Uma das razões para esse sub-diagnóstico constitui a dificuldade da classe médica em associar as manifestações de DPOC com a deficiência de α -1-AT. Ocorre um atraso médio estimado de 7,2 anos entre os primeiros sintomas e o diagnóstico da condição²⁰. Além disso, não se sabe qual é a proporção de indivíduos com deficiência grave de α -1-AT que não desenvolve manifestações clínicas, o que pode contribuir para esse provável sub-diagnóstico.

O diagnóstico dessa condição, no contexto da doença pulmonar, é justificado pela importância da identificação de fumadores entre os pacientes com deficiência de α -1-AT, pois o tabagismo constitui um factor que pode acelerar a progressão da doença e modificar a expectativa de vida desses indivíduos. Além disso, com o diagnóstico precoce, existe a possibilidade de aconselharmos esses pacientes a evitar o tabagismo. Entre os indivíduos identificados no nascimento há uma menor incidência de tabagismo (3% em adolescentes) do que entre os que foram diagnosticados mais tardiamente^{3, 16}. Apesar deste potencial para educar as pessoas identificadas com ênfase num estilo saudável e, assim, diminuir os impactos da doença pulmonar sobre a morbidade e a mortalidade de futuras gerações, o rastreio neonatal não tem sido largamente aceite. É recomendado que sejam desenvolvidos programas de rastreio neonatal em todos os países desenvolvidos com populações caucasianas, e programas limitados devem ser realizados em países desenvolvidos para determinar a frequência de genes determinantes de deficiência e a capacidade de doença resultante nessas populações²⁰.

Embora a deficiência de α -1-AT seja uma doença hereditária de alta prevalência, principalmente em determinadas populações, além de potencialmente fatal, o rastreio populacional em adultos não é praticável, levando-se em consideração os custos, embora seja útil para se estimar a prevalência de casos não diagnosticados de deficiência de α -1-AT na comunidade.

Indicações para o rastreio da doença com um exame quantitativo incluem²⁰: bronquite crônica num paciente que nunca fumou; bronquiectasias na ausência de factores de risco; DPOC em pacientes menores de 50 anos; enfisema pulmonar predominantemente basal; asma de difícil tratamento, especialmente em menores de 50 anos; cirrose sem factores de risco.

O Consenso Brasileiro de DPOC recomenda a dosagem de α -1-AT nos casos de aparecimento de enfisema pulmonar em pacientes com idade inferior a 50 anos que nunca fumaram, história familiar de enfisema grave, doença hepática de causa desconhecida associada ao enfisema e nos casos em que há predomínio de alterações radiológicas de enfisema nas bases pulmonares⁴.

Os pacientes com resultados anormais no exame inicial devem ser submetidos à tipagem do inibidor de protease²⁰.

12. Tratamento

Além de medidas terapêuticas específicas, é de grande importância a adopção de medidas preventivas^{17, 19}.

Muitas estratégias têm sido empregadas no tratamento da deficiência de α -1-AT. Incluem terapia de reposição com α -1-AT exógena ou outras antiproteases, correcção da anormalidade genética primária e medidas para aumentar a produção hepática e/ou libertação de α -1-AT^{17, 19}.

CONCLUSÕES

A deficiência de α -1-antitripsina é uma desordem genética relativamente comum, constituindo, junto com a fibrose quística, a forma mais comum de doença pulmonar de causa hereditária. Apesar disso, frequentemente a doença não é diagnosticada, com o número de identificados constituindo apenas uma pequena proporção dos prenunciados

através de estimativas de frequência genética. Quando o diagnóstico da doença é realizado tardiamente, em indivíduos adultos, a prevenção da doença pulmonar pode ficar comprometida, desde que o maior factor de risco para a DPOC de início precoce seja o tabagismo. Daí a importância do estabelecimento de programas de rastreio neonatal em países com população e descendentes caucásianos. Nestes quarenta anos, desde que a deficiência de α -1-antitripsina foi reconhecida pela primeira vez, muitos conhecimentos sobre a doença foram acumulados, porém, muitas questões ainda necessitam de ser elucidadas, inclusive em relação à eficácia da terapêutica de reposição com α -1-AT humana.

BIBLIOGRAFIA

1. BEHRMANN RF. Cirurgia redutora de volume pulmonar: critérios de seleção de pacientes no Hospital Universitário Antônio Pedro (dissertação de mestrado). Niterói: Universidade Federal Fluminense, 1999.
2. CARRELL RW, LOMAS DA. Alpha1-Antitrypsin Deficiency – A Model for Conformational Diseases. *New England Journal of Medicine* 2002; 346 (1): 45-53.
3. COAKLEY RJ, TAGGART C, O'NEILL S, MCELVANEY N. G. α -1-Antitrypsin Deficiency: Biological Answers to Clinical Questions. *The American Journal of the Medical Sciences* 2001; 321 (1): 33-41.
4. CONSENSO BRASILEIRO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. *J Pneumol* 2000; 26 (Supl 1): S1-S56.
5. CORRÊA DA SILVA LC. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: Corrêa da Silva LC editor. *Condutas em Pneumologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 637-654.
6. CUVELIER A, MUIR J F, HELLOT MF, BENHAMOU D, MARTIN J P, BENICHOU J, SESBOUE R. Distribution of α -1-Antitrypsin Alleles in Patients with Bronchiectasis. *Chest* 2000; 117 (2): 415-9.
7. DAHL M, TYBJAERG-HANSEN A, LANGE P, VESTBO J, NORDESTGAARD BG. Change in Lung Function and Morbidity from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α -1-Antitrypsin MZ Heterozygotes: A Longitudinal Study of General Population. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136 (4): 270-9.
8. DAHL M, BERGE G, NORDESTGAARD BG, LANGE P, VESTBO J, TYBJAERG-HANSEN. Molecular Diagnosis of Intermediate and Severe α -1-Antitrypsin Defi-

- ciency: MZ Individuals with Chronic Obstructive Pulmonary Disease May Have Lower Lung Function than MM Individuals. *Clinical Chemistry* 2001; 47 (1): 56-62.
9. DOWSON LJ, GUEST PJ, HILL SL, STOCKLEY RA. High-resolution computed tomography scanning in α -1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur Respir J* 2001; 17 (6): 1097-1104.
 10. EDEN E, MITCHELL D, MEHLMAN B, KHOULI H, NEJAT M, GRIECO MH, TURINO G M. Atopy, Asthma, and Emphysema in Patients with Severe α -1-Antitrypsin Deficiency. *American Journal of Respiratory Critical Care* 1997; 156 (1): 68-74.
 11. LAYDEN TJ, KULIK L. Hepatic manifestations of pulmonary diseases. *Clin Liver Dis* 2002; 6 (4): 969-79.
 12. LUFT FC. Alpha1-antitrypsin and its relevance to human disease. *J Mol Med* 1999; 77 (4): 359-60.
 13. MAHADEVA R, LOMAS DA. Genetics and respiratory disease 2. Alpha1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53 (6): 501-5.
 14. NO AUTHORS LISTED: Summaries for patients. Lung Function and Death from Chronic Obstructive Pulmonary Disease in α -1-Antitrypsin MZ Heterozygotes. *Annals of Internal Medicine* 2002; 136 (4): 135.
 15. PITULAINEN E, TORNLING G, ERIKSSON S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α -1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53 (11): 939-43.
 16. PRIMHAK RA, TANNER MS. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Dis Child* 2001; 85 (1): 2-5.
 17. SANDHAUS RA. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Therapy: Pieces of the Puzzle. *Chest*, 2001 Mar; 119(3): 676-8.
 18. STOCKLEY RA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: what next? *Thorax* 2000; 55 (7): 614-8.
 19. WEST J, RODMAN DM. Gene Therapy for Pulmonary Diseases. *Chest* 2001; 119 (2): 613-7.
 20. WORLD HEALTH ORGANIZATION: α -1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 75 (5): 397-415.