

# Artigo de Revisão

## Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento\*

Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment

Aquiles A Camelier<sup>1</sup>, Daniel Hugo Winter<sup>2</sup>, José Roberto Jardim<sup>3</sup>,  
Carlos Eduardo Galvão Barboza<sup>2</sup>, Alberto Cukier<sup>4</sup>, Marc Miravittles<sup>5</sup>

### Resumo

A deficiência de alfa-1 antitripsina é um distúrbio genético de descoberta recente e que ocorre com frequência comparável à da fibrose cística. Resulta de diferentes mutações no gene SERPINA1 e tem diversas implicações clínicas. A alfa-1 antitripsina é produzida principalmente no fígado e atua como uma antiprotease. Tem como principal função inativar a elastase neutrofilica, impedindo a ocorrência de dano tecidual. A mutação mais frequentemente relacionada à doença clínica é o alelo Z, que determina polimerização e acúmulo dentro dos hepatócitos. O acúmulo e a consequente redução dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina determinam, respectivamente, doença hepática e pulmonar, sendo que esta se manifesta principalmente sob a forma de enfisema de aparecimento precoce, habitualmente com predomínio basal. O diagnóstico envolve a detecção de níveis séricos reduzidos de alfa-1 antitripsina e a confirmação fenotípica. Além do tratamento usual para doença pulmonar obstrutiva crônica, existe atualmente uma terapia específica com infusão de concentrados de alfa-1 antitripsina. Essa terapia de reposição, aparentemente segura, ainda não teve a eficácia clínica definitivamente comprovada, e o custo-efetividade também é um tema controverso e ainda pouco abordado. Apesar da sua importância, não existem dados epidemiológicos brasileiros a respeito da prevalência da doença ou da frequência de ocorrência dos alelos deficientes. O subdiagnóstico também tem sido uma importante limitação tanto para o estudo da doença quanto para o tratamento adequado dos pacientes. Espera-se que a criação do Registro Internacional de Alfa-1 venha a resolver essas e outras importantes questões.

**Descritores:** alfa 1-antitripsina, Enfisema; Doença pulmonar obstrutiva crônica.

### Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a recently identified genetic disease that occurs almost as frequently as cystic fibrosis. It is caused by various mutations in the SERPINA1 gene, and has numerous clinical implications. Alpha-1 antitrypsin is mainly produced in the liver and acts as an antiprotease. Its principal function is to inactivate neutrophil elastase, preventing tissue damage. The mutation most commonly associated with the clinical disease is the Z allele, which causes polymerization and accumulation within hepatocytes. The accumulation of and the consequent reduction in the serum levels of alpha-1 antitrypsin cause, respectively, liver and lung disease, the latter occurring mainly as early emphysema, predominantly in the lung bases. Diagnosis involves detection of low serum levels of alpha-1 antitrypsin as well as phenotypic confirmation. In addition to the standard treatment of chronic obstructive pulmonary disease, specific therapy consisting of infusion of purified alpha-1 antitrypsin is currently available. The clinical efficacy of this therapy, which appears to be safe, has yet to be definitively established, and its cost-effectiveness is also a controversial issue that is rarely addressed. Despite its importance, in Brazil, there are no epidemiological data on the prevalence of the disease or the frequency of occurrence of deficiency alleles. Underdiagnosis has also been a significant limitation to the study of the disease as well as to appropriate treatment of patients. It is hoped that the creation of the Alpha One International Registry will resolve these and other important issues.

**Keywords:** alpha 1-antitrypsin; Emphysema; Pulmonary disease, chronic obstructive.

\* Trabalho realizado no Departamento de Pneumologia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil; na Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coração/Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; na Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil; e no *Servicio de Neumología, Institut Clinic del Torax, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer*, Barcelona, Espanha.

1. Professor Substituto e Médico do Departamento de Pneumologia. Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

2. Residente de Pneumologia. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

3. Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

4. Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

5. Professor Livre Docente. *Servicio de Neumología, Institut Clinic del Torax, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer*, Barcelona, Espanha.

Endereço para correspondência: Aquiles Camelier. Rua Manoel Andrade, 201, apto. 401, CEP 41810-815, Pituba, Salvador, BA, Brasil.

Tel 55 71 32357589. E-mail: aquilescamelier@yahoo.com.br.

Apoio financeiro: Dr. Aquiles Camelier recebeu uma bolsa ibero-americana de curta duração (*Beca Chagas*) da *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR, Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica) e da *Asociación Latinoamericana de Tórax* (ALAT, Associação Latino-Americana de Tórax) para estudos sobre alfa-1 antitripsina no *Hospital Clinic*, Barcelona, Espanha.

Recebido para publicação em 25/12/2007. Aprovado, após revisão, em 31/1/2008.

## Introdução

A deficiência de *alpha-1 antitrypsin* (AAT, alfa-1 antitripsina) é um distúrbio genético que tem diversas implicações clínicas e que afeta especialmente pulmões e fígado. O primeiro caso descrito foi provavelmente o de uma mulher no Alasca há cerca de 800 anos; pode também ter contribuído para a morte prematura de Frédéric Chopin em 1849.<sup>(1)</sup>

O primeiro relato formal da doença ocorreu há pouco mais de 40 anos, quando Laurell, ao revisar exames em seu laboratório, notou a ausência da banda alfa-1 em eletroforeses de proteínas séricas de 5 pacientes.<sup>(2)</sup> As investigações subseqüentes de Eriksson revelaram que 3 desses pacientes apresentavam enfisema de início precoce, e outro tinha história familiar de enfisema pulmonar.<sup>(2)</sup> Começava, assim, o reconhecimento da doença e de algumas de suas principais características. Desde então, avanços significativos e padronizações no cuidado aos portadores de deficiência de AAT vêm sendo descritos.<sup>(3,4)</sup> Novas técnicas diagnósticas também vêm sendo desenvolvidas,<sup>(5)</sup> permitindo desde a realização de levantamentos epidemiológicos em larga escala até o estudo das bases genéticas e fisiopatológicas da doença.

## Epidemiologia

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.<sup>(6)</sup> Evidências recentes obtidas por mapeamento genético indicam que o alelo PiZ provavelmente surgiu no norte da Europa há 107-135 gerações (3.210-4.070 anos atrás), no período neolítico; entretanto, pode ter tido surgimento mais recente, há 66 gerações (aproximadamente 2.000 anos atrás).<sup>(7)</sup> O alelo deficiente PiS teria surgido antes, mas os dados são mais imprecisos; estima-se que tenha surgido há 279-470 gerações (8.370-14.100 anos atrás), provavelmente na península ibérica, em razão da sua alta incidência nessa região.<sup>(7)</sup> Acredita-se que ao menos um desses alelos esteja presente em 70.000-100.000 indivíduos nos Estados Unidos, e que esses números sejam semelhantes na Europa. No mundo, estima-se que o número de portadores de variantes deficientes possa chegar a 3,4 milhões.<sup>(8)</sup>

No estudo epidemiológico denominado *Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar* (PLATINO, Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar), delineado para o rastreamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e conduzido na cidade de São Paulo, descobriu-se que 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais eram portadores de DPOC e que 12,5% desses indivíduos nunca haviam sido expostos ao tabaco.<sup>(9)</sup> A partir desses dados, inferiu-se que outros fatores de risco para a DPOC, além do tabagismo, sejam importantes no Brasil, entre eles a deficiência de AAT. Um estudo em portadores de DPOC encontrou deficiência grave de AAT em 2-3% dos pacientes.<sup>(10)</sup> Ainda segundo o estudo PLATINO, estima-se que haja de 5 a 7 milhões de portadores de DPOC no Brasil. Porém, não se sabe quantos desses pacientes têm deficiência de AAT ou qual o alelo deficiente mais comum. Um estudo realizado no Brasil<sup>(11)</sup> encontrou 12,8% de heterozigotos para os alelos S ou Z ou o heterozigoto composto; contudo, a amostra não é representativa da população brasileira, uma vez que incluiu apenas portadores de fibrose cística.

Dados espanhóis estimam que, naquele país, haja cerca de 1,2 milhão de portadores do alelo Z entre os 40 milhões de habitantes (3% da população), e que aproximadamente 12.000 indivíduos sejam homozigóticos PiZZ com deficiência de AAT grave associada.<sup>(12)</sup> No mesmo estudo estimou-se também a freqüência dos principais fenótipos deficientes: o mais prevalente seria PiMS (80%), seguido de PiMZ (13%), PiSS (4,7%), PiSZ (1,6%) e PiZZ (0,1%). Além disso, estimativas de penetrância indicaram que haveria aproximadamente 2.526 adultos com DPOC e 4.030 indivíduos (incluindo crianças e adultos) com doença hepática crônica associada ao fenótipo PiZZ na Espanha.<sup>(12)</sup> Esses dados podem servir como referência para que seja estimado, sem muita precisão, o impacto da deficiência de AAT no Brasil.

## Aspectos moleculares

A AAT é uma glicoproteína codificada no gene SERPINA1, locus Pi, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q31-32). Faz parte da superfamília dos inibidores de proteases serinas, e sua principal função é inibir uma série de enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofílica e a protease-3.

Apesar da nomenclatura, a AAT tem efeito inibitório maior sobre a elastase neutrofílica do que sobre a tripsina.<sup>(6,13)</sup>

A deficiência de AAT é um distúrbio genético de herança autossômica co-dominante; até a presente data, mais de 100 alelos, dos quais cerca de 30 podem ter implicações clínicas, foram identificados.<sup>(14)</sup> As variantes são nomeadas com letras do alfabeto, conforme o sistema *protease inhibitor* (Pi, inibidor de protease), de acordo com a velocidade de migração da molécula em um gradiente de pH isoeletrico.<sup>(13)</sup> De acordo com os níveis séricos de AAT e a função molecular, as variantes são classificadas em quatro grupos<sup>(3)</sup>:

- 1) normal (nível sérico e função normais): alelos M
- 2) deficiente (nível sérico reduzido para menos de um terço dos valores normais): alelo Z (que é o mais freqüentemente 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) e deriva da substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 do gene SERPINA1.<sup>(13)</sup> O Tabela 1 mostra as variantes mais freqüentes, juntamente com as mutações e os dados clínicos associados.

## Fisiologia da AAT

A molécula de AAT é produzida principalmente no fígado (e, em menor quantidade, nos macrófagos e no epitélio brônquico) e, pela circulação, alcança os pulmões, onde vai exercer sua função antielastolítica.<sup>(3)</sup> A fração circulante da AAT corresponde a cerca de 40% do total corpóreo da proteína; o restante é encontrado no compartimento extracelular extravascular, impregnando os tecidos corporais, como os pulmões, onde fará parte do sistema de defesa tecidual contra a elastólise. A AAT é considerada uma proteína de fase aguda, e seus níveis séricos podem estar aumentados em situações de inflamação.<sup>(4)</sup>

O mecanismo inibitório ocorre por meio de ligação entre a molécula de AAT e a protease, em um sistema comparável a uma ratoeira armada.<sup>(15)</sup> No processo de inibição, ocorre a destruição de uma molécula de AAT para cada protease inibida, de modo que existe uma perda de moléculas de AAT. Entretanto, em condições normais, existe um excesso de AAT nos pulmões, o que garante proteção frente à ação elastolítica da elastase neutrofílica. Além de agir como antiprotease, a AAT parece ter importante função antiinflamatória nos pulmões.<sup>(16)</sup>

## Fisiopatologia

### Polimerização

A substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 do gene SERPINA1 configura a proteína

**Tabela 1** – Alguns dos alelos mais freqüentemente relacionados à deficiência de alfa-1 antitripsina, mutações envolvidas e dados clínicos associados.<sup>(13)</sup>

Alelos	Tipo 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>hiyama</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

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

Z.<sup>(6)</sup> As mudanças conformacionais oriundas dessa mutação predispoem as moléculas a sofrerem um processo de polimerização, irreversível, com conseqüente acúmulo de polímeros nos hepatócitos. Ainda que esse processo possa ocorrer em condições normais, fatores como altas concentrações de proteína Z, temperaturas elevadas e variações de pH facilitam a polimerização.<sup>(17)</sup> Como conseqüência da formação de polímeros, apenas cerca de 15% das moléculas produzidas atingem a circulação, levando à redução dos níveis séricos. Além da proteína Z, outras mutações originam proteínas sujeitas a esse processo de polimerização, como a M<sub>malton</sub> e outras.<sup>(18)</sup>

### Doença pulmonar

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 neutrofilica e de outras agressões.<sup>(19)</sup> Portanto, a lesão resultante seria conseqüência 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.<sup>(6)</sup>

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 neutrofilica<sup>(20)</sup> e sujeita à formação de polímeros, que, no pulmão, contribuem para a lesão pulmonar.<sup>(21)</sup> O tabagismo, além de potencializar a agressão pulmonar, reduz a ação da molécula de AAT como antiprotease em

cerca de 2.000 vezes,<sup>(20)</sup> e, portanto, representa importante fator evitável para o desenvolvimento de enfisema.

Pacientes com níveis séricos de AAT inferiores a 11 µmol/L (que corresponde a 50 a 80 mg/dL nos testes comercialmente disponíveis) parecem ser especialmente sujeitos ao desenvolvimento de enfisema; ao mesmo tempo, indivíduos com níveis séricos superiores a esses valores parecem ter risco significativamente menor de desenvolver enfisema.<sup>(22)</sup> Assim, surgiu a idéia da existência de um “limiar protetor”, que corresponderia a níveis séricos iguais ou superiores a 11 µmol/L.<sup>(3,6)</sup>

### Doença hepática

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, como S<sub>iiyama</sub>, M<sub>malton</sub> e, principalmente, Z, podem apresentar hepatopatia.<sup>(17)</sup> 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.<sup>(23)</sup> Parece haver considerável variabilidade individual na capacidade de degradação desses polímeros, o que explicaria o porquê

**Tabela 2** – Principais fenótipos de alfa-1 antitripsina, níveis séricos relacionados e risco associado para desenvolvimento de doença pulmonar e hepática.<sup>(4)</sup>

Fenótipo	Nível sérico de alfa-1 antitripsina		Risco de enfisema <sup>a</sup>	Risco de hepatopatia <sup>a</sup>
	mg/dL	µmol/L		
MM	103-200	20-39	Sem aumento	Sem aumento
MS	100-180	19-35	Sem aumento	Sem aumento
SS	70-105	14-20	Sem aumento	Sem aumento
MZ	66-120	13-23	Possível leve aumento	Leve aumento
SZ	45-80	9-15	Leve aumento	Leve aumento
ZZ	10-40	2-8	Alto risco	Alto risco
Nulo	0	0	Alto risco	Sem aumento

<sup>a</sup>Quando comparados à população normal.

de indivíduos de mesmo fenótipo apresentarem graus variáveis de doença hepática.

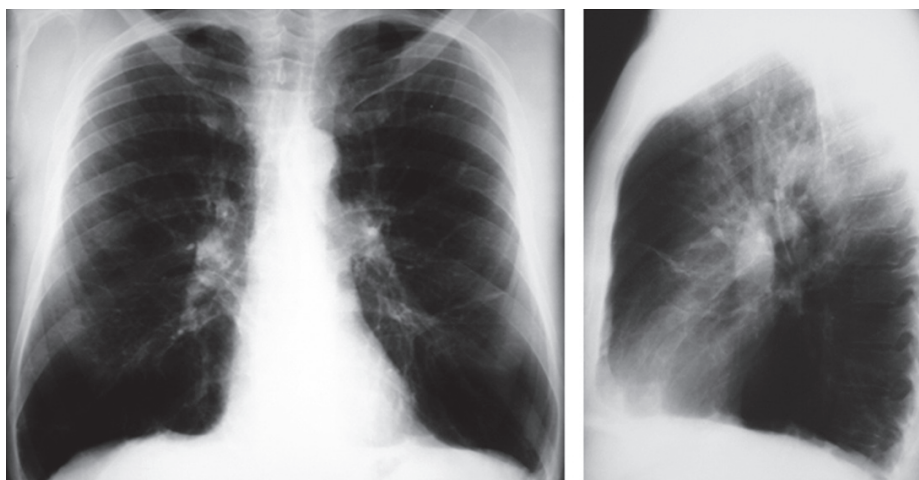
## Manifestações clínicas

A deficiência de AAT tem sido associada ao desenvolvimento de doença pulmonar, doença hepática e doença em outros órgãos e sistemas, com menor frequência. 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.<sup>(24)</sup> 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. De fato, em muitos pacientes, o reconhecimento de mutações é feito apenas bastante tardiamente e após consultas com diferentes médicos; o intervalo entre o início dos sintomas e a identificação da doença pode ser de 8 anos ou mais.<sup>(25)</sup>

O fenótipo mais frequentemente relacionado a manifestações pulmonares (96% dos casos) é o PiZZ, que implica concentrações séricas de AAT de menos de 20% dos valores normais.<sup>(4)</sup> Contudo, indivíduos heterozigotos portadores da mutação Z (ou de outras mutações mais raras) também podem apresentar risco aumentado de enfisema, dependendo de múltiplos fatores, como tabagismo e exposições ocupacionais e ambientais (Tabela 2).

A apresentação clínica habitual é semelhante à da DPOC relacionada ao tabagismo. Os sintomas mais prevalentes são dispnéia aos esforços (84% dos pacientes), sibilância relacionada a infecções respiratórias (76%), sibilância na ausência de infecções (65%), expectoração (50%) e tosse crônica (42%).<sup>(26)</sup> Um quadro compatível com bronquite crônica (tosse produtiva por 3 meses em 2 anos consecutivos) ocorre em até 40% dos pacientes.<sup>(3)</sup> A doença pulmonar na deficiência de AAT diferencia-se clinicamente da DPOC de origem tabagística por ter início mais precoce (quarta ou quinta década de vida *vs.* sexta ou sétima década de vida) e por ser desproporcional à carga tabagística.<sup>(6,24)</sup> Aos 40 anos, cerca de 60% dos indivíduos não-tabagistas com fenótipo PiZZ são sintomáticos; 10 anos mais tarde, 90% deles já apresentam manifestações. Nos tabagistas, os sintomas surgem ainda mais precocemente, cerca de 10 anos mais cedo.<sup>(4)</sup> Exacerbações da doença respiratória acometem até 50% dos pacientes, sendo mais frequentes naqueles com bronquite crônica.<sup>(24)</sup>

Os relatos de prevalência de bronquiectasias nos indivíduos com deficiência de AAT mostraram grande variação; porém, na maior casuística, foi de 26%, semelhante ao que se observa nos pacientes com DPOC secundária ao tabagismo.<sup>(27)</sup> Quando presentes, as bronquiectasias são do tipo cilíndrico ou sacular e predominam nos lobos com maior grau de enfisema, embora excepcionalmente possam



**Figura 1** – Radiografia simples de tórax (em pósterio-anterior e perfil) de paciente portador de enfisema pulmonar secundário à deficiência de alfa-1 antitripsina. Notam-se sinais de hiperinsuflação e hipertransparência do parênquima pulmonar nitidamente predominantes nas bases pulmonares.

preceder seu desenvolvimento. O mecanismo para o desenvolvimento das bronquiectasias ainda é motivo de debate, sugerindo-se inclusive que sejam consequência das alterações do parênquima pulmonar.<sup>(28)</sup> Apesar das controvérsias, recomenda-se a dosagem da enzima na investigação etiológica dos casos de bronquiectasias sem causa definida.<sup>(3)</sup>

Tem sido proposta uma relação, ainda não confirmada, entre deficiência de AAT e asma. Em um estudo sobre características de asma em pacientes do registro norte-americano de AAT, 50% apresentavam reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo na prova de função pulmonar, e 22% preencheram critérios para diagnóstico de asma (contra 4,5% dos controles;  $p < 0,05$ ).<sup>(29)</sup> Outros estudos, entretanto, não evidenciaram relação entre fenótipos heterozigotos e alterações clínicas ou funcionais em pacientes com asma.<sup>(30)</sup>

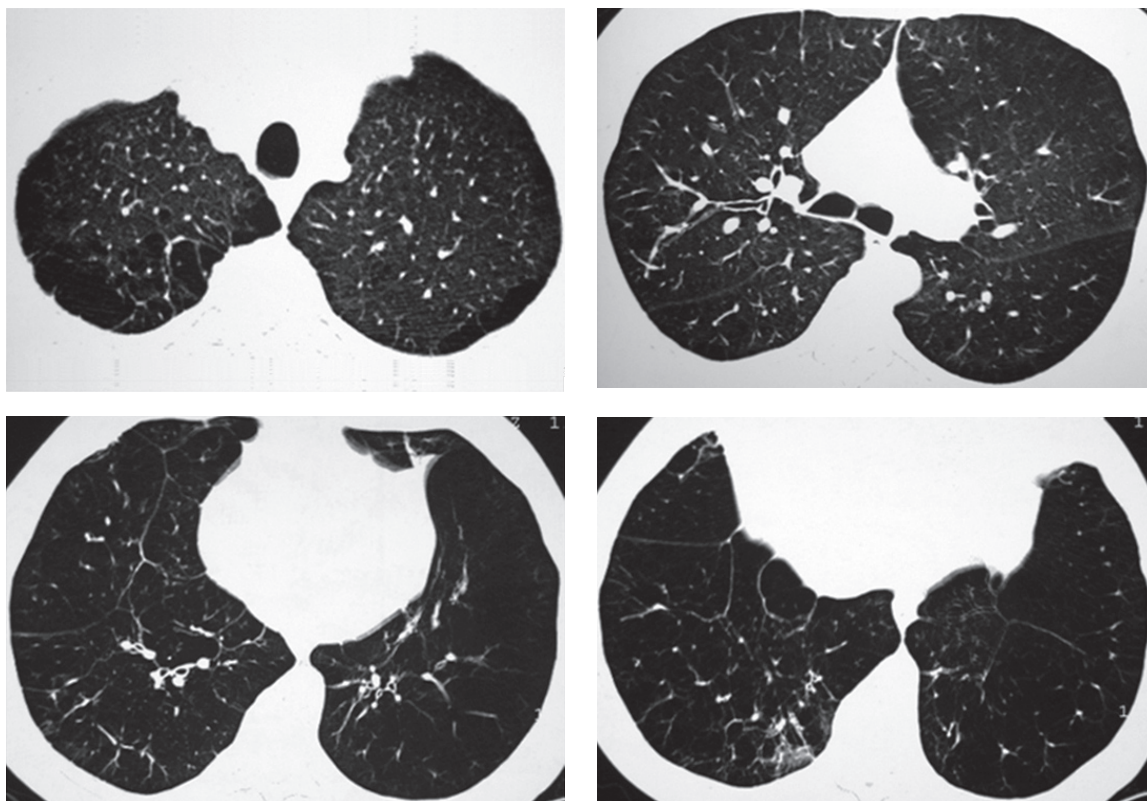
Parece haver relação entre exposições ocupacionais a inalantes particulados e o desenvolvimento de doença pulmonar em pacientes com fenótipo

PiZZ.<sup>(31)</sup> Também foi sugerida associação entre deficiência de AAT e câncer, inclusive pulmonar, ainda não definitivamente estabelecida.<sup>(32)</sup>

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.<sup>(18)</sup> Outras manifestações descritas com possível associação com a deficiência de AAT são a paniculite e as vasculites relacionadas aos anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos, entre outras.<sup>(24)</sup>

### Achados radiológicos

Na radiografia simples do tórax (Figura 1), a deficiência de AAT caracteriza-se por sinais de hiperinsuflação, como rebaixamento e retificação das cúpulas diafragmáticas, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax e aumento do espaço aéreo retroesternal. Também são sugestivos da doença os achados de redução da trama broncovascular e



**Figura 2** - Tomografia computadorizada de alta resolução de tórax de paciente portador de deficiência de alfa-1 antitripsina. Nota-se enfisema difuso, porém predominante nas bases pulmonares. Há também ligeiro espessamento de paredes brônquicas e pequeno foco de opacidade em vidro fosco no segmento posterior do lobo inferior direito.

áreas de hipertransparência, ambos de predomínio nas bases. Essas alterações, contudo, podem ser difusas.<sup>(3)</sup>

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax (Figura 2) 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.<sup>(28)</sup> O padrão característico é o enfisema panlobular, que representa uma simplificação da arquitetura pulmonar, com redução da atenuação do parênquima nas radiografias e redução do número e calibre dos vasos. As alterações tomográficas também são classicamente descritas como predominantes nas bases, porém é importante ressaltar que, em até 36% dos casos, elas podem se estender aos ápices pulmonares ou eventualmente ter predomínio apical. Bolhas são menos freqüentes que no enfisema relacionado ao tabagismo. Bronquiectasias podem também estar presentes.<sup>(3,28)</sup>

O grau de acometimento observado na TCAR de tórax apresenta correlação favorável com os achados anatomopatológicos e de função pulmonar, e, por isso, a TCAR tem sido proposta como um método para o seguimento da progressão do enfisema. Porém, essa aplicação é limitada por dificuldades na reprodutibilidade de exames seqüenciais, particularmente as relacionadas à intensidade da inspiração, o que influencia diretamente a densidade radiológica do parênquima.<sup>(28)</sup> 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.<sup>(3)</sup>

## Função pulmonar

As alterações espirométricas conseqüentes 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 (VEF<sub>1</sub>/CVF) e do VEF<sub>1</sub>, 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. Por efeito de aprisionamento aéreo, os volumes pulmonares medidos por pletismografia são normalmente maiores do que os medidos por métodos baseados

em diluição de gás.<sup>(3)</sup> Alguns pacientes podem ter prova de função pulmonar com variação significativa após uso de broncodilatador.<sup>(29)</sup>

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.<sup>(3)</sup> Pacientes em tratamento com reposição de AAT merecem avaliações mais freqüentes e detalhadas.<sup>(4)</sup>

## História natural

Estima-se que até 20% dos portadores do fenótipo PiZZ não desenvolvam enfisema, mesmo em estudos de necropsia.<sup>(6)</sup> Até a segunda década de vida, as manifestações mais comuns relacionam-se à doença hepática, sendo raro o desenvolvimento de doença pulmonar nesse período.<sup>(33)</sup> Um estudo observou taxa de declínio do VEF<sub>1</sub> variando de 41-109 mL/ano em pacientes que apresentavam manifestações clínicas<sup>(34)</sup>; esse intervalo, entretanto, pode ser tão amplo quanto 31-317 mL/ano, dependendo da exposição a fatores de risco e dos sintomas respiratórios.<sup>(4)</sup> Os fatores de risco para progressão mais rápida foram tabagismo, sexo masculino, idade entre 30 e 44 anos, VEF<sub>1</sub> entre 35-79% do previsto,

**Quadro 1** – Situações clínicas em que se deve suspeitar de deficiência de alfa-1 antitripsina e em que se recomenda a quantificação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina.<sup>(3)</sup>

Enfisema de início precoce (menos de 45 anos)
Enfisema na ausência de exposição a fatores de risco conhecidos (tabagismo, fatores ocupacionais)
Enfisema predominantemente basal
Caso de deficiência de alfa-1 antitripsina confirmado na família
História familiar de enfisema, dispnéia e tosse, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite
Todos os indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica
Pacientes com asma cuja espirometria não normaliza apesar de tratamento adequado
Adultos com bronquiectasias sem causa definida <sup>a</sup>
Doença hepática sem causa definida
Paniculite necrosante
Vasculite relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos
Confirmação de ausência de banda alfa-1 em eletroforese de proteínas séricas

<sup>a</sup>Considerar a realização da dosagem.

responsividade ao broncodilatador e níveis séricos de AAT reduzidos.<sup>(34)</sup>

Entre os pacientes do registro norte-americano de AAT, a mortalidade em 5 anos foi de 19%.<sup>(34)</sup> A insuficiência respiratória foi a causa de morte em 72% dos casos, enquanto a cirrose hepática foi a causa de morte em cerca de 10% deles. Fatores de risco para uma maior mortalidade foram idade avançada, baixa escolaridade, baixo VEF<sub>1</sub>, transplante pulmonar e ausência de terapia de reposição; a TCAR de tórax, entretanto, tem-se mostrado o melhor preditor de mortalidade em pacientes com deficiência de AAT, superando até mesmo os parâmetros de função pulmonar.<sup>(35)</sup> Outros fatores que modificam a história natural dos portadores de deficiência de AAT, envolvendo polimorfismos genéticos e enzimáticos, estão aos poucos sendo identificados.<sup>(36)</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico de deficiência de AAT envolve o reconhecimento de padrões clínicos de doença e a identificação das alterações laboratoriais correspondentes.<sup>(4)</sup> Em pacientes com alterações clínicas sugestivas de deficiência de AAT—como enfisema de início precoce, história familiar de enfisema e doença hepática sem causa definida, entre outras—a doença deve fazer parte do diagnóstico diferencial; nessas situações clínicas, e também quando a eletroforese de proteínas séricas demonstrar banda  $\alpha$ 1 reduzida ou ausente, deve-se quantificar os níveis séricos de AAT (Quadro 1).<sup>(3)</sup>

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).<sup>(37)</sup> 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.<sup>(4)</sup> 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 (Tabela 3).<sup>(3)</sup>

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 (com base na

**Tabela 3** – Métodos disponíveis de determinação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, seus valores normais e os valores considerados “protetores”.<sup>(3)</sup>

Método	Valores normais	Limiar protetor
Teste padrão purificado (NHLBI) <sup>a</sup>	20 a 53 $\mu$ mol/L	11 $\mu$ mol/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).

motilidade das moléculas num gradiente isoelétrico de pH<sup>13</sup>) e confirmação do diagnóstico. Atualmente, no Brasil e em outros países, existem programas que oferecem métodos simples para determinação fenotípica por meio de coleta de gotas de sangue em papel filtro seco, que pode ser enviado por correio a um laboratório de referência. Esses métodos diagnósticos podem ser facilmente obtidos junto ao Registro Nacional ou às sociedades locais. Estudos têm demonstrado que a determinação do fenótipo a partir de gotas de sangue em papel filtro seco é factível por ser simples e de baixo custo.<sup>(5)</sup>

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.<sup>(4)</sup>

## Tratamento

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.<sup>(38,39)</sup> Em geral, os portadores de deficiência de AAT apresentam resposta imunológica normal, e indica-se vacinação (anual contra influenza e a cada 5 anos contra pneumococos).<sup>(3)</sup> O tabagismo é um grande potencializador da lesão pulmonar, e, portanto,



sua cessação deve ser um objetivo fundamental do tratamento.<sup>(4)</sup>

Uma possível exceção ao tratamento inespecífico da doença pulmonar diz respeito à cirurgia redutora de volume pulmonar, que em pacientes com deficiência de AAT tem mostrado resultados menos favoráveis.<sup>(40)</sup> Os benefícios dessa cirurgia parecem ser menos expressivos e também mais fugazes. Não há, até o momento, recomendações a favor da redução de volume pulmonar nesse grupo de pacientes.<sup>(3)</sup>

O transplante pulmonar é outra opção cirúrgica para pacientes com doença pulmonar avançada. Os pacientes com deficiência de AAT representam cerca de 12% de todos os transplantados, com bons resultados funcionais e sobrevida média em 5 anos de aproximadamente 50%.<sup>(41)</sup>

## Tratamento substitutivo da deficiência de AAT

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.<sup>(6)</sup>

Estão comercialmente disponíveis diferentes formulações para uso clínico que diferem entre si quanto ao método de purificação utilizado. Estudos comparativos mostraram variados graus de pureza e de atividade *in vitro*.<sup>(42)</sup> Contudo, as implicações clínicas dessas diferenças não estão estabelecidas.

Pontos importantes a serem considerados com relação à terapia de reposição são a eficácia em atingir determinados desfechos (como manutenção de níveis séricos suficientes, retardo do declínio da função pulmonar e melhora na sobrevida), a segurança e o custo-efetividade.

### Eficácia

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.<sup>(43)</sup> Além disso, consegue-se produzir níveis séricos acima do “limiar protetor”, o que é considerado ponto fundamental da terapia de reposição.<sup>(3)</sup> Em 1987, alguns autores<sup>(44)</sup> obtiveram,

com infusão semanal de AAT na dose de 60 mg/kg, níveis séricos quase que consistentemente acima de 11  $\mu\text{mol/L}$  (ou 50 mg/dL, por nefelometria), considerado o nível-alvo para a efetiva proteção do parênquima pulmonar.

Administrações semanais, entretanto, podem se tornar incômodas para o paciente, ainda mais tendo em vista que pode ser necessário um período de até 4 h de permanência no hospital desde o preparo do medicamento até o término da infusão. Um estudo observacional revelou queda na proporção de pacientes em uso de infusões semanais ao longo do período de tratamento (de 51 para 33%).<sup>(45)</sup> A fim de se conseguir uma posologia mais confortável, estudos têm avaliado o perfil farmacocinético de doses administradas em intervalos maiores. Além de regimes semanais de 50 ou 60 mg/kg, testaram-se regimes com 100 ou 120 mg/kg a cada 14 dias, 150 ou 180 mg/kg a cada 21 dias e 250 mg/kg a cada 28 dias.<sup>(46)</sup> Infusões de 50 ou 60 mg/kg a cada 7 dias e de 100 ou 120 mg/kg a cada 14 dias mantiveram níveis séricos acima do limiar protetor em mais de 85% do intervalo entre as doses (atingindo 100% no regime semanal) e foram consideradas adequadas. Entretanto, nos regimes com intervalo de 21 e 28 dias, para que fossem alcançados níveis séricos eficazes (acima de 50 mg/dL), seriam necessárias dosagens mais elevadas de AAT, o que, na prática, aumentaria o custo do tratamento. Num estudo realizado na Dinamarca,<sup>(47)</sup> a infusão mensal

**Quadro 2** – Critérios mínimos necessários para indicação de terapia de reposição de alfa-1 antitripsina recomendados pela Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica.<sup>(4)</sup>

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 $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 0,70$ e $\text{VEF}_1 < 80\%$
Demonstração de perda acelerada de função pulmonar em casos não-índice <sup>a</sup>
Exclusão de deficiência de imunoglobulina A associada
Compromisso do paciente com o tratamento

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; e CVF: capacidade vital forçada. <sup>a</sup>Casos identificados após investigação familiar ou rastreamento.

de 250 mg/kg resultou em níveis séricos insuficientes em cerca de 5 dos 28 dias de cada ciclo.

Existem poucos estudos sobre a eficácia clínica da terapia de reposição, revelando as dificuldades metodológicas envolvidas (tamanho da amostra necessária e custo, principalmente).<sup>(3)</sup> No primeiro estudo publicado sobre esse assunto, em 1997, os autores<sup>(48)</sup> observaram alentecimento da queda do VEF<sub>1</sub> nos pacientes que receberam reposição de AAT (53 mL/ano vs. 74,5 mL/ano nos controles; p = 0,02). Pareceram se beneficiar especificamente os pacientes com VEF<sub>1</sub> entre 31-65% do previsto.

Um grande estudo observacional,<sup>(34)</sup> tendo como base o registro americano de AAT, mostrou redução global significativa de mortalidade com a terapia de reposição. No subgrupo de pacientes com VEF<sub>1</sub> entre 35-49%, a queda na mortalidade foi ainda mais evidente (risco relativo de 0,21 para mortalidade em relação aos não tratados; p < 0,001), e a redução da perda de função pulmonar com o tratamento atingiu significância estatística.

Alguns autores<sup>(49)</sup> publicaram, em 2001, um seguimento longitudinal de 96 pacientes mostrando que, com a reposição, houve queda da redução anual de VEF<sub>1</sub> em cerca de 15 mL (p = 0,019), e, diferentemente dos estudos prévios, tal redução foi mais evidente nos pacientes com obstrução menos intensa (VEF<sub>1</sub> > 65%). Os pacientes com perda mais rápida da função pulmonar apresentaram a resposta mais expressiva, enquanto aqueles com VEF<sub>1</sub> entre 30-65% mostraram apenas uma tendência à redução.

Atualmente, existe apenas um estudo randomizado e controlado publicado sobre a eficácia da infusão de AAT.<sup>(47)</sup> Nesse estudo, no qual 56 pacientes foram randomizados para infusões mensais de AAT

ou placebo (albumina), não se conseguiu mostrar melhora nos parâmetros de função pulmonar, sendo observada somente uma tendência (p = 0,07) à redução da progressão do enfisema na tomografia nos pacientes que receberam a medicação.

Além de alentecer a progressão do enfisema, a reposição de AAT parece ter outros efeitos benéficos, como reduzir os indicadores de inflamação brônquica.<sup>(16)</sup>

### Segurança

A reposição de AAT tem-se mostrado bem tolerada. 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. Em pacientes do registro americano de AAT, estimou-se a ocorrência de 0,033 eventos adversos por paciente/mês, ou cerca de 2 eventos para cada paciente a cada 5 anos de tratamento. Não se observaram contaminações pelo vírus da hepatite ou HIV.<sup>(45)</sup>

### Custo-efetividade e recomendações atuais

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. O Registro Internacional de AAT (ver abaixo) tem como um dos objetivos fundamentais permitir que estudos abrangentes possam ser delineados para responder a essas dúvidas. Apesar dessas limitações, a terapia de reposição de AAT

**Tabela 4** - Exames complementares e periodicidade de realização recomendados pela Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica para seguimento de pacientes portadores de deficiência de alfa-1 antitripsina recebendo terapia de reposição de alfa-1 antitripsina.<sup>(4)</sup>

Estudo	Periodicidade
Espirometria com broncodilatador	Trimestralmente
Volumes pulmonares estáticos	Anualmente
Capacidade de difusão do monóxido de carbono	Anualmente
Gasometria arterial e testes de esforço	A depender do quadro clínico e do resultado de outros exames
Função hepática	Anualmente
Radiografia do tórax	Semestralmente ou quando surgirem novos sintomas
Tomografia de alta resolução do tórax	Na avaliação inicial; repetir somente se justificado pelo quadro clínico
Sorologias para HIV e hepatites B e C	Uso rotineiro não recomendado, pois não existem evidências de transmissão de agentes virais (com o tratamento de reposição)

está aprovada em alguns países, inclusive no Brasil. Não surpreende que os poucos estudos disponíveis demonstrem ser essa uma terapêutica de custo-efetividade pouco favorável.<sup>(6,50)</sup> Contudo, é necessário levar-se em consideração que a terapia de reposição representa a única opção de tratamento específico disponível para esses pacientes.

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.<sup>(3,4)</sup> Parecem ter mais benefício com a reposição os pacientes com obstrução moderada do fluxo aéreo (VEF<sub>1</sub> entre 35-50/60% do previsto). Deve-se ter em mente, entretanto, que não existe unanimidade na indicação de terapia de reposição de AAT; os autores das diretrizes britânicas de DPOC consideraram as evidências até o momento insuficientes, e, portanto, não recomendam a reposição.<sup>(51)</sup>

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.<sup>(3,52)</sup>

O Quadro 2 mostra os critérios mínimos recomendados pela *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR, Sociedade Espanhola de Pneumologia e Cirurgia Torácica) para indicação de terapia de reposição de AAT, e o Tabela 4 mostra a sugestão de seguimento da SEPAR para os portadores de deficiência de AAT recebendo terapia de reposição.<sup>(4)</sup>

## Novas perspectivas de tratamento

O uso da terapia de reposição intravenosa tem sido limitado por alguns fatores, como alto custo, falta de comprovação definitiva de eficácia e inconveniência na administração. Portanto, têm-se buscado outras formas de administração, bem como terapias que não envolvam reposição de AAT exógena, seja por meio da estimulação da produção endógena da molécula ou do uso de outros fármacos.<sup>(14)</sup>

Alguns estudos sugerem a via inalatória como forma alternativa de reposição de AAT, com maior facilidade de administração e redução da dose

necessária. A deposição pulmonar de partículas aerossolizadas de AAT foi considerada eficaz, com boa tolerabilidade e conservação da atividade elastolítica.<sup>(53)</sup> Acredita-se que uma ou duas doses ao dia tenham um efeito antielastolítico satisfatório,<sup>(3)</sup> o que seria cômodo em termos de administração. Entretanto, a distribuição das moléculas nos pulmões parece ser variável, estando sujeita à heterogeneidade da doença.<sup>(54)</sup> Em quadros obstrutivos mais severos, nota-se menor deposição periférica de partículas, o que poderia ter implicações clínicas.

Estudos que avaliaram a estimulação da produção endógena de AAT com danazol, valendo-se do fato de a molécula de AAT comportar-se como reagente de fase aguda, não conseguiram demonstrar eficácia clínica. Da mesma forma, terapias voltadas à redução da agressão aos pulmões (antioxidantes) ou à reepitelização pulmonar (ácido transretinóico) não trouxeram benefício aos pacientes.<sup>(14)</sup>

Terapias voltadas à inibição da polimerização, com redução do acúmulo hepático de polímeros e conseqüente aumento dos níveis séricos de AAT, têm sido mais promissoras. Pesquisadores estão desenvolvendo, com sucesso, peptídeos específicos que se ligam às moléculas de AAT e inibem in vitro o processo de polimerização.<sup>(55)</sup>

Terapias genéticas têm também sido alvo de estudos recentes, envolvendo tanto a indução de produção de moléculas normais de AAT quanto a inibição da produção de moléculas mutantes.<sup>(14)</sup> Genes normais foram inseridos com sucesso, por meio de vetores virais, em células musculares e hepáticas, e também no espaço pleural, resultando em produção sustentada de níveis expressivos de AAT.<sup>(56)</sup> Um estudo recente<sup>(57)</sup> demonstrou inibição da produção da forma Z da AAT em camundongos, usando clones de *small interfering ribonucleic acid* integrados a vetores virais. Evidenciou-se tanto redução da produção quanto do acúmulo de moléculas no interior dos hepatócitos após 3 semanas.

## Registro internacional de AAT

The *Alpha One International Registry* (AIR, Registro Internacional de Alfa-1) foi criado em 1997, sob a tutela da Organização Mundial da Saúde, com os seguintes objetivos: estabelecer uma base de dados internacional com descrição demográfica dos pacientes com deficiência de AAT; promover pesquisa clínica e básica para os portadores e coordenar essa

atividade; coletar, avaliar e divulgar informações sobre todos os aspectos da doença; dar suporte e aumentar o conhecimento leigo sobre a deficiência de AAT e estimular a prevenção de progressão da doença e o seu tratamento.<sup>(58)</sup> Para tanto, criou-se uma base de dados com a melhor padronização possível. Composto por países de diferentes continentes desde a sua fundação, o AIR vem crescendo a cada ano. No Brasil, suas atividades tiveram início em 2005, sob a coordenação da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e com o apoio técnico e científico do Registro Espanhol de Deficiência de AAT, subordinado à SEPAR.

Devem ser incluídos na seção brasileira do registro os pacientes que tenham uma dosagem de AAT abaixo do valor normal (de preferência quantificados por nefelometria), após a confirmação de fenótipo relacionado à deficiência de AAT. A seção brasileira do registro fornece o *kit* diagnóstico para determinação do fenótipo, mediante solicitação médica.

### Considerações finais

Até o momento, apenas a eficácia bioquímica da terapia de reposição foi adequadamente avaliada, e ainda não há dados conclusivos sobre parâmetros de eficácia clínica e biomarcadores relacionados ao desenvolvimento de enfisema pulmonar. A baixa prevalência da deficiência de AAT, associada à pouca colaboração dos médicos em geral em relação aos registros internacionais de AAT, têm impossibilitado um desenvolvimento mais rápido de novas alternativas terapêuticas. Com a criação e o desenvolvimento de registros nacionais e internacionais de AAT, pode-se mudar esse panorama desfavorável.

### Agradecimentos

Os autores agradecem aos Drs. Dolors Soy, Cristian de la Roza, Rosendo Jardí e Francisco Rodriguez-Frias, que contribuíram para a redação deste artigo.

### Referências

1. Kuzemko JA. Chopin's illnesses. *J R Soc Med.* 1994;87(12):769-72.
2. Carrell RW. What we owe to alpha(1)-antitrypsin and to Carl-Bertil Laurell. *COPD.* 2004;1(1):71-84.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818-900.
4. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency][Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(12):645-59.
5. Costa X, Jardí R, Rodriguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J.* 2000;15(6):1111-5.
6. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 2005;365(9478):2225-36.
7. Seixas S, Garcia O, Trovada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha1-antitrypsin polymorphism. *Hum Genet.* 2001;108(1):20-30.
8. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest.* 2002;122(5):1818-29.
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81.
10. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest.* 1986;89(3):370-3.
11. de Faria EJ, de Faria IC, Alvarez AE, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. Associação entre deficiência de alfa-1-antitripsina e a gravidade da fibrose cística. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(6):485-90.
12. Blanco I, Fernández-Bustillo E, de Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. [PI\*S and PI\*Z alpha 1-antitrypsin deficiency: estimated prevalence and number of deficient subjects in Spain] [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2004;123(20):761-5.
13. 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(3):259-64.
14. Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2004;59(10):904-9.
15. Huntington JA, Read RJ, Carrell RW. Structure of a serpin-protease complex shows inhibition by deformation. *Nature.* 2000;407(6806):923-6.
16. Stockley RA, Bayley DL, Unsal I, Dowson LJ. The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(11):1494-8.
17. Dafforn TR, Mahadeva R, Elliott PR, Sivasothy P, Lomas DA. A kinetic mechanism for the polymerization of alpha1-antitrypsin. *J Biol Chem.* 1999;274(14):9548-55.
18. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax.* 1998 ;53(6):501-5.
19. Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):417-33.
20. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC, Straus SD, Crystal RG. Z-type alpha 1-antitrypsin is less competent than M1-type

- alpha 1-antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest.* 1987;80(5):1366-74.
21. Mulgrew AT, Taggart CC, Lawless MW, Greene CM, Brantly ML, O'Neill SJ, et al. Z alpha1-antitrypsin polymerizes in the lung and acts as a neutrophil chemoattractant. *Chest.* 2004;125(5):1952-7.
  22. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, Cohen AB, Connelly RP, Crystal RG, 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(6 Pt 1):1718-25.
  23. Marcus NY, Perlmutter DH. Glucosidase and mannosidase inhibitors mediate increased secretion of mutant alpha1 antitrypsin Z. *J Biol Chem.* 2000;275(3):1987-92.
  24. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax.* 2004;59(5):441-5.
  25. Stoller JK, Sandhaus RA, Turino G, Dickson R, Rodgers K, Strange C. Delay in diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest.* 2005;128(4):1989-94.
  26. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest.* 1997;111(2):394-403.
  27. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest.* 2002;122(4):1247-55.
  28. Shaker SB, Stavngaard T, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 7: Computed tomographic imaging in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2004;59(11):986-91.
  29. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Nejat M, Grieco MH, et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):68-74.
  30. Miravittles M, Vilà S, Torrella M, Balcells E, Rodríguez-Frías F, de la Roza C, et al. Influence of deficient alpha1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002;96(3):186-92.
  31. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Ruttenber A, Sandhaus RA, Newman LS. Occupational exposure risks in individuals with Pi\*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):553-8.
  32. Sun Z, Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. *Lancet Oncol.* 2004;5(3):182-90.
  33. Piitulainen E, Carlson J, Ohlsson K, Sveger T. Alpha 1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver, and protease/protease inhibitor studies. *Chest.* 2005;128(4):2076-81.
  34. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):49-59.
  35. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003;58(12):1020-6.
  36. Rodriguez F, de la Roza C, Jardi R, Schaper M, Vidal R, Miravittles M. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest.* 2005;127(5):1537-43.
  37. Brantly ML, Wittes JT, Vogelmeier CF, Hubbard RC, Fells GA, Crystal RG. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes. *Chest.* 1991;100(3):703-8.
  38. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):S1-S52.
  39. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):532-55.
  40. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafa MT; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(1):241-51.
  41. Levine SM, Anzueto A, Peters JI, Cronin T, Sako EY, Jenkinson SG, et al. Medium term functional results of single-lung transplantation for endstage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):398-402.
  42. Cowden DI, Fisher GE, Weeks RL. A pilot study comparing the purity, functionality and isoform composition of alpha-1-proteinase inhibitor (human) products. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(6):877-83.
  43. Stone PJ, Morris TA 3rd, Franzblau C, Snider GL. Preliminary evidence that augmentation therapy diminishes degradation of cross-linked elastin in alpha-1-antitrypsin-deficient humans. *Respiration.* 1995;62(2):76-9.
  44. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med.* 1987;316(17):1055-62.
  45. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, et al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest.* 2003;123(5):1425-34.
  46. Soy D, de la Roza C, Lara B, Esquinas C, Torres A, Miravittles M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: optimal therapeutic regimen based on population pharmacokinetics. *Thorax.* 2006;61(12):1059-64.
  47. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1468-72.
  48. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2260-3.
  49. Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest.* 2001;119(3):737-44.
  50. Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1387-92.

51. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59(Suppl 1):1-232.
52. Meyer KC, Nunley DR, Dauber JH, Iacono AT, Keenan RJ, Cornwell RD, et al. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase, and alpha1-antiprotease defenses following human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):97-102.
53. Vogelmeier C, Kirlath I, Warrington S, Banik N, Ulbrich E, Du Bois RM. The intrapulmonary half-life and safety of aerosolized alpha1-protease inhibitor in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(2):536-41.
54. Kropp J, Wencker M, Hotze A, Banik N, Hübner GE, Wunderlich G, et al. Inhalation of [123I]alpha1-protease inhibitor: toward a new therapeutic concept of alpha1-protease inhibitor deficiency? *J Nucl Med*. 2001;42(5):744-51.
55. Chang YP, Mahadeva R, Chang WS, Shukla A, Dafforn TR, Chu YH. Identification of a 4-mer peptide inhibitor that effectively blocks the polymerization of pathogenic Z alpha1-antitrypsin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(5):540-8.
56. De B, Heguy A, Leopold PL, Wasif N, Korst RJ, Hackett NR, et al. Intrapleural administration of a serotype 5 adeno-associated virus coding for alpha1-antitrypsin mediates persistent, high lung and serum levels of alpha1-antitrypsin. *Mol Ther*. 2004;10(6):1003-10.
57. Cruz PE, Mueller C, Cossette TL, Golant A, Tang Q, Beattie SG, et al. In vivo post-transcriptional gene silencing of alpha-1 antitrypsin by adeno-associated virus vectors expressing siRNA. *Lab Invest*. 2007;87(9):893-902.
58. Stockley RA, Luisetti M, Miravittles M, Piitulainen E, Fernandez P; Alpha One International Registry (AIR) group. Ongoing research in Europe: Alpha One International Registry (AIR) objectives and development. *Eur Respir J*. 2007;29(3):582-6.