



# Perfil dos pacientes com mutação no gene da alfa-1 antitripsina em um centro de referência no Brasil

Manuela Brito Felisbino<sup>1,a</sup>, Frederico Leon Arrabal Fernandes<sup>2,b</sup>,  
Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci<sup>2,c</sup>, Regina Maria de Carvalho Pinto<sup>2,d</sup>,  
Emilio Pizzichini<sup>1,e</sup>, Alberto Cukier<sup>2,f</sup>

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis (SC) Brasil.
  2. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0001-7431-9290>  
b. <http://orcid.org/0000-0002-3057-5716>  
c. <http://orcid.org/0000-0003-1892-4618>  
d. <http://orcid.org/0000-0002-6344-2127>  
e. <http://orcid.org/0000-0001-7046-9996>  
f. <http://orcid.org/0000-0002-7217-9498>

Recebido: 21 novembro 2017.  
Aprovado: 26 março 2018.

Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Caracterização clínica, funcional, radiológica e genotípica dos pacientes portadores de mutações do gene da alfa-1 antitripsina (A1AT) em um centro de referência em doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal de pacientes com mutação no gene da A1AT compatível com deficiência. Foram avaliadas características genotípicas, demográficas, clínicas, tomográficas, de função pulmonar, e dosagem de A1AT. **Resultados:** De 43 pacientes suspeitos para deficiência de alfa-1 antitripsina (DA1AT), a doença foi confirmada por genotipagem em 27. A mediana da dosagem de A1AT foi de 45 mg/dL, e 4 pacientes (15%) apresentavam dosagens normais. A idade mediana foi de 54 anos, 63% dos participantes eram do sexo masculino e a idade do início dos sintomas prevalente foi aos 40 anos. A mediana do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi de 1,37 L (43% do previsto). Enfisema tomográfico foi encontrado em 77,8% dos indivíduos, sendo panlobular em 76% e de predomínio em lobos inferiores em 48%. A frequência de bronquiectasias foi de 52%, e a de espessamento brônquico, de 81,5%. O genótipo mais encontrado foi Pi\*ZZ (40,7%). Os demais genótipos foram: Pi\*SZ (18,5%), Pi\*M1Z (14,8%), Pi\*M1S (7,4%), Pi\*M2Z (3,7%), Pi\*M1I (3,7%), Pi\*ZMnichinan (3,7%), Pi\*M3Plowell (3,7%) e Pi\*SF (3,7%). Não encontramos diferença significativa para idade, carga tabágica, VEF1 e presença de bronquiectasias entre os grupos com dosagem de A1AT normal *versus* alterada, nem entre 1 alelo *versus* 2 alelos com mutação para DA1AT. **Conclusões:** Nossos pacientes apresentaram alta frequência de enfisema, bronquiectasias e espessamento brônquico, com início precoce dos sintomas respiratórios. O genótipo mais frequente foi Pi\*ZZ, embora genótipos heterozigotos e níveis normais de A1AT também tenham se manifestado com doença pulmonar significativa.

**Descritores:** Alfa 1-antitripsina; Enfisema; Alelos.

## INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DA1AT) é uma doença genética rara e está relacionada ao desenvolvimento de enfisema precoce e doença hepática. Estudos epidemiológicos estimam que a DA1AT afeta 1 a cada 2.000 a 5.000 indivíduos nascidos vivos.<sup>(1)</sup> O único estudo brasileiro a reportar a prevalência de DA1AT estima que 2,8% dos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tenham essa deficiência.<sup>(2)</sup> Já o estudo Platino mostrou que, na cidade de São Paulo, 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais eram portadores de DPOC,<sup>(3)</sup> o que aponta para um provável grande número de pacientes com DA1AT não diagnosticados.

A alfa-1 antitripsina (A1AT) é uma glicoproteína altamente pleomórfica, com mais de 100 alelos identificados, e que tem como principal função a inibição de várias proteases.<sup>(4,5)</sup> Suas variantes são herdadas por codominância e são classificadas de acordo com o sistema de inibidor de protease (PI).<sup>(6,7)</sup> Os fenótipos que conferem maior risco de desenvolvimento de enfisema

pulmonar são os associados à baixa produção de A1AT, sendo o mais comum a mutação Z. Entretanto, outras mutações, como S, I, Mmalton, Mnichinan, Plowell e Null, podem levar a dosagens baixas de A1AT.<sup>(6)</sup> Também pode ocorrer a produção de uma proteína disfuncional, como nas mutações Pittsburgh e F. Já os alelos mutados mais comuns que cursam com níveis séricos normais de A1AT são as variantes de M, ainda sem significado clínico definido.<sup>(4,6,7)</sup>

A A1AT é produzida principalmente no fígado, e, através da corrente sanguínea, chega aos pulmões, onde realiza sua função antielastolítica.<sup>(4)</sup> Sua deficiência leva ao enfisema pulmonar devido ao desequilíbrio na relação protease-antiprotease, insuficiente para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica,<sup>(8)</sup> entre outras agressões, como tabagismo e exposições ambientais, levando a um dano pulmonar acelerado.

Seu diagnóstico é feito por meio dos padrões clínicos da doença e das alterações laboratoriais correspondentes. A evidência de níveis séricos reduzidos de A1AT deve ser

## Endereço para correspondência:

Manuela Brito Felisbino. Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Hospital Universitário. *Campus* Universitário, Trindade, CEP 88040-970, Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: mbriso@gmail.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

seguida pela realização de estudo de genotipagem, para identificação de suas variantes.<sup>(4,5,9)</sup> Entretanto, a A1AT é uma proteína de fase aguda, e seus níveis podem estar aumentados em situações de inflamação, não se excluindo o diagnóstico de DA1AT apenas com uma dosagem normal.<sup>(4)</sup>

Até o momento, não temos a descrição clínica, radiológica e funcional dos pacientes com DA1AT no Brasil. Apesar de a dosagem da A1AT ser recomendada de rotina em pacientes com DPOC pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o exame raramente é feito devido ao desconhecimento, à indisponibilidade do teste e ao alto custo para o sistema de saúde. O conhecimento sobre essas características em uma população brasileira de portadores pode permitir a elaboração de critérios para rastreamento sistematizado em indivíduos com alta probabilidade pré-teste para rastreio positivo,<sup>(10)</sup> poupando custos com o rastreio generalizado de todos os pacientes portadores de DPOC.

O objetivo primário deste estudo foi a caracterização clínica, funcional, radiológica e genotípica da DA1AT em um centro quaternário de referência em doenças respiratórias no Brasil, para elaborar um protocolo de rastreamento sistemático da doença em portadores de DPOC. Também foram comparados os grupos com dosagem de A1AT normal *versus* alterada, e os grupos com genótipos associados a mutações em dois alelos *versus* um alelo para DA1AT.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo transversal com pacientes com mutação no gene da A1AT acompanhados no Ambulatório de DPOC da Divisão de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com diagnóstico confirmado até 28 de fevereiro de 2015. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição sob o Parecer nº 1.291.260.

### Pacientes

Foram estabelecidos critérios clínicos e laboratoriais para realização da genotipagem das mutações no gene da A1AT em pacientes acompanhados no Ambulatório de DPOC. São eles: dosagem sérica baixa de A1AT; enfisema de início precoce (menos de 45 anos); enfisema em pacientes não tabagistas; enfisema desproporcional à carga tabágica; enfisema em pacientes com casos de DA1AT na família; e bronquiectasias sem causa definida.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes maiores de 18 anos com mutação do gene da A1AT compatível com DA1AT identificada por genotipagem. Foram excluídos os pacientes sem o diagnóstico de DA1AT confirmada por genotipagem, os que apresentaram mutações no gene da A1AT não compatíveis com a deficiência e aqueles que nunca realizaram espirometria com prova broncodilatadora e tomografia computadorizada de tórax (TCT).

### Dados clínicos e demográficos

Os dados coletados foram obtidos durante a consulta médica ou por meio de consulta ao prontuário dos pacientes com DA1AT. São eles: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), SpO<sub>2</sub>, idade de início dos sintomas respiratórios, história de etilismo e tabagismo, carga tabágica, comorbidades (descritas no prontuário dos pacientes), dispneia (graduada pelo Medical Research Council modificada — mMRC), número de exacerbações no último ano referido pelo paciente (segundo as recomendações do GOLD),<sup>(11)</sup> tratamento atual e avaliação para transplante pulmonar.

### Tomografia computadorizada de tórax e testes de função pulmonar

Para este estudo, foram consideradas: a última tomografia de tórax, a espirometria com prova broncodilatadora e a pletismografia realizada pelo paciente. Para diagnóstico de DPOC, foram empregados os critérios recomendados pelo GOLD.<sup>(11)</sup>

Os valores de referência utilizados para espirometria foram os estabelecidos por Pereira et al.,<sup>(12)</sup> onde foram coletados os valores absolutos e em percentual do previsto pós-broncodilatador (BD) da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), bem como a relação VEF1/CVF. Para a resposta broncodilatadora, foram utilizados os critérios descritos, em 2002, pelas Diretrizes para Teste de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (VEF1 pós-BD  $\geq$  200 mL do pré-BD e  $\geq$  7% do previsto e/ou CVF pós-BD  $\geq$  350 mL do pré-BD).<sup>(13)</sup> Da pletismografia registrou-se os valores pré-BD da capacidade pulmonar total (CPT), do volume residual (VR) e da difusão pulmonar (DLCO), com preditos estabelecidos por Neder et al.<sup>(14)</sup>

### Avaliação de doença hepática

Foram considerados com acometimento hepático presente os pacientes que apresentaram, em algum momento do seguimento no ambulatório, alteração nos exames de avaliação de função hepática, investigado por dosagem de aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, gama GT e bilirrubinas.

### Dosagem de alfa-1 antitripsina e genotipagem

A dosagem de A1AT foi realizada pela análise do plasma sanguíneo após centrifugação, por método imunoturbidimétrico. Foram considerados níveis normais de A1AT valores  $\geq$  83 mg/dL, conforme as diretrizes da American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).<sup>(4)</sup> Caso o paciente tivesse coletado mais de um exame, foi considerado o resultado de menor valor. A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) por meio da análise de amostra de sangue periférico coletada em papel-filtro. Extraiu-se o DNA do sangue seco e a amostra foi submetida ao sequenciamento dos éxons 2, 3, 4 e 5 do gene SERPINA1 para identificação dos

polimorfismos. O sequenciamento direto dos produtos da PCR foi realizado a partir do kit BigDye™ Terminator V.3.0 (Applied Biosystems, Warrington, Inglaterra), e as amostras foram aplicadas no sequenciador de DNA 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Tóquio, Japão).

### Análise estatística

Os dados coletados foram analisados no programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 21.0, e relatados como números absolutos, proporções, médias e medianas, desvio padrão e intervalos interquartis. A análise das variáveis numéricas de distribuição não normal foi comparada entre dois grupos pelo teste de Mann-Whitney; para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Variáveis numéricas de distribuição não normal foram correlacionadas por intermédio do teste Rho de Spearman. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Utilizando os critérios clínicos estabelecidos, foram selecionados 43 pacientes com suspeita para DA1AT de uma população de 531 pacientes em acompanhamento no ambulatório de DPOC matriculados no ano de 2014. Do total selecionado, 1 paciente não realizou exame de genotipagem e 15 participantes apresentaram genotipagem compatível com a normalidade do gene da A1AT, sendo, por isso, excluídos do estudo. Assim, foi incluído no estudo um total de 27 pacientes com DA1AT, o que gerou percentual de acerto de 62,8% do diagnóstico de DA1AT, pela suspeita clínica e laboratorial, e prevalência de 5,1% em nossa população do ambulatório especializado em DPOC (Figura 1).

Conforme mostra a Tabela 1, a mediana da dosagem de A1AT nos participantes do estudo foi de 45 mg/dL e 4 indivíduos (15%) apresentaram níveis normais ( $\geq 83$  mg/dL). A idade mediana dos participantes foi de 54 anos, sendo 63% do sexo masculino e com mediana de IMC de 23,7. A idade mediana do início dos sintomas respiratórios foi aos 40 anos. Dez indivíduos (37%) eram não tabagistas, 52%, ex-tabagistas, e 11%,

tabagistas ativos. Cinco indivíduos não apresentaram comorbidades; e as comorbidades mais prevalentes foram doença do refluxo gastroesofágico (22%), hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (ambos 19%) e rinite (22%). As doenças respiratórias mais frequentes foram bronquiectasias (52%), asma (19%) e tuberculose (15%).

A avaliação da função pulmonar mostrou padrão obstrutivo na maioria dos pacientes, com mediana reduzida dos valores previstos do VEF1 (43%), da relação VEF1/CVF (0,47) e da difusão pulmonar (59,5% do previsto), e importante aprisionamento aéreo visto no aumento do volume residual (169% do previsto) (Tabela 2). Em 70% dos indivíduos, o VEF1 era menor que 60% do previsto. A resposta broncodilatadora esteve presente em 12 pacientes (44,4% dos indivíduos), sendo a maioria de CVF.

Quanto aos achados tomográficos, enfisema foi encontrado em 21 indivíduos (77,8%), sendo panlobular em 16 e tendo predomínio em lobos inferiores em 10 (respectivamente: 76,2 e 47,6% dos indivíduos com enfisema). Dos seis participantes sem enfisema, dois indivíduos apresentavam o genótipo Pi\*ZZ, dois indivíduos tinham Pi\*SZ e em dois indivíduos foi encontrado Pi\*M1Z, sendo que todos apresentavam espessamento brônquico e quatro exibiam bronquiectasias. Bronquiectasias foram encontradas em 52% dos participantes, espessamento brônquico em 81,5% e perfusão em mosaico em 44% (Tabela 3).

A análise genotípica mostrou que o genótipo mais comumente encontrado foi o Pi\*ZZ (40,7% dos pacientes) (Tabela 4). Esse genótipo apresenta dosagem mediana de A1AT de 20,0 mg/dL, sendo que todos os participantes apresentaram dosagem alterada ( $< 83$  mg/dL), e de modo geral apresentam uma doença pulmonar mais grave, com mediana de VEF1 de 37% do previsto, e apenas 36% eram tabagistas.

Os genótipos com o alelo Z em heterozigose foram os mais frequentes, após o Pi\*ZZ, sendo o Pi\*SZ (18,5% dos pacientes) e o Pi\*M1Z (14,8% dos pacientes) os mais comuns. Destacam-se a presença de histórico de tabagismo nos genótipos não Pi\*ZZ, chegando a

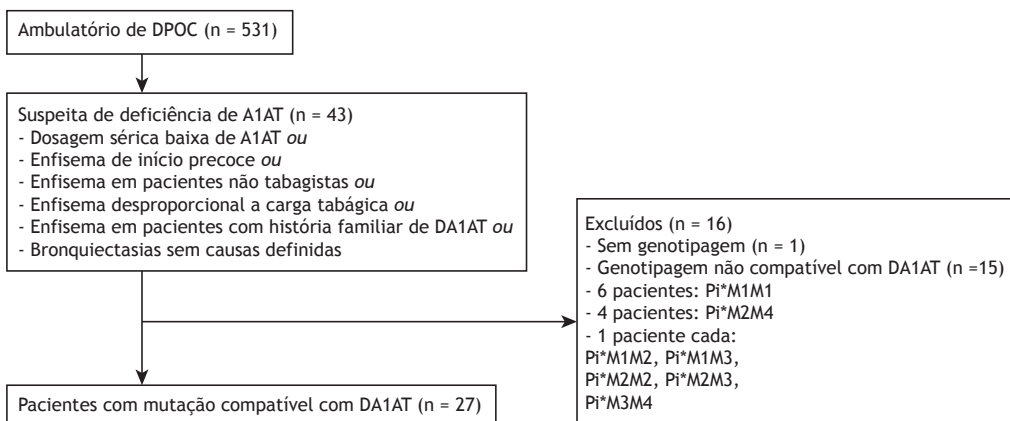


Figura 1. Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo.

**Tabela 1.** Dosagem de alfa-1 antitripsina e características demográficas dos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Variáveis	População de pacientes com mutação confirmada do gene da A1AT (n = 27)
Nível sérico A1AT - mg/dL	
Mediana (intervalo interquartil)	45 (20-81)
Nível sérico de A1AT - n (%)	
Reduzido (< 83 mg/dL)	23 (85)
Normal (≥ 83 mg/dL)	4 (15)
Idade (em anos)	
Mediana (intervalo interquartil)	54 (42-59)
Idade de início dos sintomas respiratórios (em anos)	
Mediana (intervalo interquartil)	40 (25-48)
IMC - kg/m <sup>2</sup>	
Mediana (intervalo interquartil)	23,7 (20,6-27,8)
Sexo - n (%)	
Masculino/feminino	17 (63)/10 (37)
Etilismo - n (%)	
Não etilista	25 (92)
Ex-etilista	1 (4)
Etilista ativo	1 (4)
Tabagismo - n (%)	
Não tabagista	10 (37)
Ex-tabagista	14 (52)
Tabagista ativo	3 (11)
Carga tabágica - maços/ano	
Mediana (intervalo interquartil)	28,5 (24-37)
Bronquiectasias - n (%)	
Sim/não	14 (52)/13 (48)
Asma - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
Rinite alérgica - n (%)	
Sim/não	6 (22)/21 (78)
Tuberculose pulmonar - n (%)	
Sim/não	4 (15)/23 (85)
Hipertensão arterial sistêmica - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
<i>Diabetes mellitus</i> - n (%)	
Sim/não	1 (4)/26 (96)
Dislipidemia - n (%)	
Sim/não	5 (19)/22 (81)
Doença do refluxo gastroesofágico - n (%)	
Sim/não	6 (22)/21 (78)
Depressão - n (%)	
Sim/não	4 (15)/23 (85)
Osteoporose - n (%)	
Sim/não	1 (4)/26 (96)
História pessoal de câncer - n (%)	
Sim/não	3 (11)/24 (89)

A1AT: alfa-1 antitripsina; IMC: índice de massa corpórea.

100% na maioria deles, e a frequência elevada de bronquiectasias. Nota-se que os 4 indivíduos com dosagem normal de A1AT não possuem o alelo Z (Tabela 4).

No estudo, oito participantes apresentaram acometimento hepático (29,6%), e todos tinham o alelo Z em homozigose ou heterozigose. No genótipo Pi\*ZZ, 45% dos indivíduos tinham alteração de função hepática, e em 50% dos indivíduos Pi\*M1Z essa alteração também foi encontrada (Tabela 4).

Bronquiectasias foram encontradas em 52% dos participantes, em 4 (36%) no genótipo Pi\*ZZ, mas essas alterações foram mais frequentes nos genótipos Pi\*SZ (60%) e Pi\*M1Z (75%), bem como em todos os indivíduos dos genótipos Pi\*ZMnichinan, Pi\*M1S e Pi\*SF (Tabela 4). Dos indivíduos com bronquiectasias, quatro não apresentaram enfisema na tomografia, sendo que somente um indivíduo apresentava história de tuberculose pulmonar prévia. A presença de bronquiectasias não está associada à dosagem de

**Tabela 2.** Medidas de função pulmonar nos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Variáveis funcionais	Mediana (n = 27)	Intervalo interquartil
VEF1 - L	1,37	1,00-2,05
VEF1 - % previsto	43	32-67
CVF - L	3,03	2,52-3,45
CVF - % previsto	71	62-96
VEF1/CVF	0,47	0,39-0,75
CPT - L	6,15	5,3-7,7
CPT - % previsto	118	91-129
VR - L	3,00	2,2-4,8
VR - % previsto	169	128-231
DLCO - % previsto	59,5	31,8-81,5

VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; CPT: capacidade pulmonar total; VR: volume residual; DLCO: difusão pulmonar.

**Tabela 3.** Características tomográficas nos pacientes com mutação do gene da alfa-1 antitripsina.

Características tomográficas	Frequência (%) (n = 27)
Enfisema	21 (77,8%)
Panlobular	16 (59,2%)
Predomínio em lobos superiores	4 (14,8%)
Predomínio em lobos inferiores	10 (37%)
Sem predomínio	7 (25,9%)
Espessamento brônquico	22 (81,5%)
Bronquiectasias	14 (52%)
Perfusão em mosaico	12 (44%)
Bolhas	7 (26%)
Cistos	1 (4%)

**Tabela 4.** Mutações no gene da alfa-1 antitripsina encontradas, com sua frequência, características clínicas, laboratoriais e de função pulmonar (n = 27).

Genótipo	Frequência n (% do número total de indivíduos do estudo)	Mediana da dosagem de A1AT em mg/dL	Número de indivíduos com nível sérico A1AT > 83 mg/dL n (% do mesmo genótipo)	Mediana de VEF1 em L (% do predito)	Tabagismo atual ou progressivo n (% do mesmo genótipo)	Número de pacientes com BQT n (% do mesmo genótipo)	Número de pacientes com doença hepática n (% do mesmo genótipo)
Pi*ZZ	11 (40,7%)	20,0	0	1,36 (37%)	4 (36%)	4 (36%)	5 (45%)
Pi*SZ	5 (18,5%)	58	0	1,37 (43%)	4 (80%)	3 (60%)	0
Pi*M1Z	4 (14,8%)	79,5	0	1,88 (73%)	2 (50%)	3 (75%)	2 (50%)
Pi*M2Z	1 (3,7%)	76	0	3,02 (103%)	1 (100%)	0	0
Pi*ZMnchinan	1 (3,7%)	27	0	1,28 (43%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Pi*M1S	2 (7,4%)	106	2 (100%)	1,01 (31,5%)	2 (100%)	2 (100%)	0
Pi*M1I	1 (3,7%)	111	1 (100%)	0,67 (19%)	1 (100%)	0	0
Pi*M3Plowell	1 (3,7%)	88	1 (100%)	1,37 (48%)	1 (100%)	0	0
Pi*SF	1 (3,7%)	81	0	2,05 (58%)	1 (100%)	1 (100%)	0

A1AT: alfa-1 antitripsina; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; BQT: bronquiectasias.

A1AT ( $p = 0,52$ ), à idade ( $p = 0,79$ ) nem à história de tabagismo ( $p = 1,00$ ), mas está associada ao sexo masculino ( $p = 0,046$ ).

Os quatro indivíduos com dosagem normal de A1AT apresentaram mediana de dosagem de 101,5 mg/dL e tinham os seguintes genótipos: Pi\*M1S, Pi\*M1I e Pi\*M3Plowell. Todos os pacientes tiveram diagnóstico de DPOC, com enfisema tomográfico e histórico de

tabagismo presente, mediana de carga tabágica de 28 maços/ano, e dois pacientes apresentaram concomitantemente bronquiectasias. A mediana de VEF1 desses pacientes foi de 1,01 L (31,5% predito).

A Tabela 5 exhibe as características do grupo com dosagem de A1AT normal e alterada, e mostra não haver diferença com significância estatística entre a idade, a carga tabágica, o VEF1 e a presença de



bronquiectasias. A análise dos grupos com um alelo para mutação para DA1AT *versus* 2 alelos mutados mostra também não haver diferença estatisticamente significativa para a idade, o VEF1, a carga tabágica e a presença de bronquiectasias, entretanto mostrou-se significativa a diferença entre a dosagem de A1AT, sendo mais alta nos alelos com somente uma mutação. Esse resultado destaca que, mesmo com dosagens normais ou mais próximas da normalidade, como as verificadas na presença de um só alelo para DA1AT, a doença pulmonar pode se apresentar de forma grave em idade precoce, apesar de semelhante carga tabágica.

A avaliação clínica mostrou que 44,4% dos indivíduos apresentaram dispneia com mMRC maior ou igual a 2, 59,3% haviam manifestado mais de uma exacerbação no último ano e 18,5% apresentaram SpO<sub>2</sub> menor que 92% em ar ambiente e são usuários de oxigenoterapia domiciliar. Não houve associação estatisticamente significativa entre o mMRC e a dosagem de A1AT normal *versus* alterada, o que reforça os achados de que o grupo de pacientes com dosagem normal exibe gravidade de doença semelhante à do grupo com dosagem alterada.

Estão recebendo reposição de A1AT dois indivíduos de genótipo Pi\*ZZ. A avaliação para transplante pulmonar foi realizada em 7 pacientes (26%), sendo contraindicado em 4, em seguimento em um, em avaliação em um, e recebeu alta da avaliação do transplante um indivíduo.

## DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou a análise genotípica e as avaliações clínica, radiológica e funcional de 27 indivíduos com mutação no gene da A1AT em um centro de referência no Brasil. A relevância deste estudo encontra-se na análise genotípica de mutações não frequentemente avaliadas em outros estudos, bem como genotipagem de indivíduos com nível sérico normal, mas alta suspeita clínica para DA1AT.

O diagnóstico de DA1AT foi confirmado em 64,3% dos casos em que houve suspeita. Encontramos prevalência de 5,1% de DA1AT em nosso ambulatório de DPOC. Em recente estudo, Russo et al. encontraram que 2,8% dos pacientes portadores de DPOC no Brasil têm DA1AT,<sup>(2)</sup>

um dado alarmante diante da baixa frequência desse diagnóstico na prática clínica e da pequena quantidade de artigos publicados sobre DA1AT na população brasileira.<sup>(2,15)</sup> Nosso país tem vasta diversidade racial, miscigenação e imigração europeia de países onde a frequência de alelos envolvidos com a DA1AT é alta.

Observamos uma maioria do sexo masculino, com história de tabagismo presente e com idade precoce de início dos sintomas aos 40 anos, dados semelhantes a outros estudos,<sup>(4,16)</sup> com 40,7% dos participantes portadores do genótipo Pi\*ZZ. Os indivíduos desse genótipo apresentavam dosagens baixas de A1AT, valores reduzidos de VEF1, conotando doença pulmonar avançada, e menor percentual de história de tabagismo, quando comparado aos demais genótipos. Bronquiectasias foram encontradas em 36% dos indivíduos com esse genótipo, e 2 indivíduos não apresentavam enfisema tomográfico. Outros genótipos encontrados em nossa população, em ordem de frequência, foram: Pi\*SZ, Pi\*M1Z e Pi\*M1S. E os demais genótipos com um indivíduo cada: Pi\*M2Z, Pi\*M1I, Pi\*ZMnichinan, Pi\*M3Plowell e Pi\*SF. Muitos desses genótipos são citados na literatura como não causadores de doença clinicamente significativa,<sup>(4,17,18)</sup> principalmente quando presente somente um alelo com mutação no gene da A1AT, mas em nosso estudo verificamos que eles apresentaram-se com VEF1 reduzido e alta prevalência de DPOC e bronquiectasias. É provável que o fato de a maioria desses indivíduos ter histórico de tabagismo tenha contribuído para o aparecimento da doença pulmonar, porém a gravidade da doença, caracterizada pelos baixos valores de VEF1, pode não ser justificada somente pelo tabagismo.<sup>(19,20)</sup>

Quatro indivíduos apresentavam dosagem de A1AT normal e eram heterozigotos para mutações do gene da A1AT. Apesar da dosagem normal, tinham VEF1 e frequência de bronquiectasias semelhantes à do grupo com dosagem de A1AT alterada. Também não houve diferença entre a carga tabágica desses grupos, o que nos sugere que pacientes tabagistas com dosagem de A1AT normal, mas com genótipo compatível para mutação de A1AT, estão sob risco de perda de função pulmonar mais acelerada. Esses dados demonstram, pela primeira vez na população nacional, a extrema importância de insistir na genotipagem da A1AT na

**Tabela 5.** Características entre os grupos com dosagem de alfa-1 antitripsina normal e alterada, e genótipos com 2 alelos para deficiência de alfa-1 antitripsina e 1 alelo para deficiência de alfa-1 antitripsina.

Variável	Dosagem A1AT normal (n = 4)	Dosagem A1AT alterada (n = 23)	Valor de p	Genótipos com 2 alelos para DA1AT (n = 18)	Genótipos com 1 alelo para DA1AT (n = 9)	Valor de p
Dosagem de A1AT mg/dL (mediana)	101,5	30,0	< 0,001*	22	81,5	< 0,001*
Idade	44	54	0,41*	54	47	0,24*
VEF1 % predito (mediana)	31,5	43	0,11*	43	53	0,68*
Carga tabágica maços/ano (mediana)	28	28,5	0,59*	28,5	29,5	0,80*
Bronquiectasias n (%)	2 (50%)	12 (52%)	1,00 <sup>§</sup>	8 (47%)	6 (60%)	0,70 <sup>§</sup>

A1AT: alfa-1 antitripsina; DA1AT: deficiência de alfa-1 antitripsina; \*teste de Mann-Whitney; VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; <sup>§</sup>teste exato de Fisher.

alta suspeita clínica, mesmo quando houver dosagens normais de A1AT.

A presença de bronquiectasias em 52% de nossa amostra foi maior que a relatada em outros estudos,<sup>(21,22)</sup> sendo 26% em estudo com maior número de participantes.<sup>(22)</sup> A alta frequência de bronquiectasias em nosso estudo não é justificada pela alta incidência de tuberculose em nosso meio, pois somente um indivíduo com bronquiectasias apresentava histórico de tuberculose. Outro dado relevante é a alta prevalência de espessamento brônquico e perfusão em mosaico, que chama a atenção para o acometimento de via aérea nesses pacientes.<sup>(23,24)</sup> E a própria presença de indivíduos com bronquiectasias na ausência de lesões enfisematosas em quatro pacientes merece destaque, uma vez que se especula que as bronquiectasias ocorram por um efeito de distorção do parênquima pelo enfisema, o que não se justifica nesses pacientes sem enfisema.<sup>(25)</sup>

Nossas principais limitações encontram-se no fato de este estudo ser transversal de análise de prontuários, unicêntrico e com pequeno tamanho

amostral, entretanto nossa amostra reflete a raridade da doença e, que por ser uma população pequena e com seguimento ambulatorial regular, o percentual de *missing data* foi mínimo.

A principal implicação de nosso estudo está na caracterização da DA1AT no Brasil, para que, conhecendo as características da nossa população, consigamos sistematizar em futuros estudos um rastreamento em indivíduos com alta probabilidade de DA1AT. Assim, será possível reduzir custos de um rastreamento generalizado a todos os pacientes portadores de DPOC,<sup>(4)</sup> em um país com tão severas limitações econômicas.

A caracterização da DA1AT em nosso estudo mostrou que o genótipo mais frequente encontrado foi o Pi\*ZZ. Mutação no gene da A1AT em somente um alelo e dosagem sérica normal de A1AT também se apresentaram com doença pulmonar significativa. Foi encontrada uma alta frequência de enfisema, bronquiectasias e espessamento brônquico, baixos valores medianos de VEF1 e A1AT, com início precoce dos sintomas respiratórios.

## REFERÊNCIAS

- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
- Russo R, Zillmer LR, Nascimento AO, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
- Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):514-27. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008000700012>
- Crystal RG, Brantly ML, Hubbard RC, Curiel DT, States DJ, Holmes MD. The Alpha1-antitrypsin gene and Its Mutations. *Chest*. 1989;95(1):196-208. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.95.1.196>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.006502>
- Gadek JE, Pacht ER. The protease-antiprotease balance within the human lung: implications for the pathogenesis of emphysema. *Lung*. 1990;168(Suppl. 1):552-64. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02718178>
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Comité de la 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. <http://dx.doi.org/10.1157/13095974>
- Godoy I. Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: does it prevent or improve the course of COPD? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):307-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37562016000400002>
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(Supl. 3):S1-238.
- Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static Volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):703-17. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x1999000600006>
- Serra HG, Bertuzzo CS, Pereira MC, Rossi CL, Pinto Júnior W, Paschoal IA. Determination of alpha 1-antitrypsine levels and of the presence of S and Z alleles in a population of patients with chronic respiratory symptoms. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1019-25. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001200006>
- 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-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;111(2):394-403. <https://doi.org/10.1378/chest.111.2.394>
- Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. A longitudinal study of alpha-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population. *Chest*. 2003;123(5):1435-40. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1435>
- Hersh C, Dahl M, Ly N, Berkey C, Nordestgaard B, Silverman E. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(10):843-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.022541>
- Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(4):419-27. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1984OC>
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard NG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):270-9. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00006>
- King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. *Radiology*. 1996;199(1):137-41. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.199.1.8633137>
- Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha-antitrypsin (PiZ). *Chest*. 2002;122(4):1247-55. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1247>
- Yamashiro T, Matsuoka S, Estépar RS, Diaz A, Newell JD, Sandhaus RA, et al. Quantitative airway assessment on computed tomography in patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2009;6(6):468-77. <http://dx.doi.org/10.3109/15412550903341521>
- Strange C. Airway disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013;10(Suppl. 1):68-73. <http://dx.doi.org/10.3109/15412555.2013.764404>
- Shaker SB, Stavngaard T, Stolk J, Stoel B, Dirksen A. Alpha1-antitrypsin deficiency. 7: Computed tomographic imaging in alpha-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004;59(11):986-91. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.006569>