

Terapêutica de reposição na DAAT: Lost in Translation

Autora del comentario: Dra. Catarina Guimarães. MD, Pneumologista. Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães.

Marc Miravitles, Antonio Anzueto, Miriam Barrecheguren

Eur Respir Rev. 2023 Dec 6;32(170):230170. doi: 10.1183/16000617.0170-2023

O tratamento de reposição com AAT já é usado há mais de 30 anos, no entanto ainda há controvérsias sobre a sua eficácia clínica. Para além disto, há uma grande variabilidade na gravidade e evolução do enfisema com incertezas em quem e como tratar. Vão ser aqui focadas algumas questões que nos acompanham ao longo dos anos e que ainda não estão completamente esclarecidas.

1. Deverá haver um valor de AAT sérico abaixo do qual devemos iniciar tratamento?

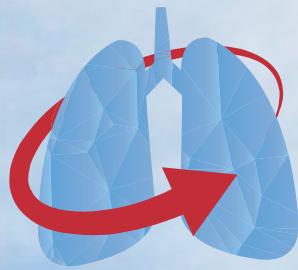
Segundo o RCM dos fármacos disponíveis o tratamento deve ser administrado em casos graves de DAAT. Mas algumas *guidelines* chegam mesmo a definir um valor de AAT abaixo do qual deixa de ser considerado protetor < 50 mg/dL, < 57 mg/dL ou < 11 µM. No entanto, comparando um indivíduo cujo nível sérico de AAT é de 49 mg/dL e outro com valor de 51 mg/dL, em princípio não terão um risco de doença pulmonar assim tão diferente. Os diferentes valores de *cut-off* que estão objetivados, ora de 50 mg/dL ora de 57 mg/dL, podem ser justificados pela variabilidade natural de diferentes medições. Para além de que sendo uma proteína de fase aguda o seu valor estará aumentado no contexto de uma inflamação aguda, infecção ou gravidez. A maioria dos experts consideram que o critério mais importante para iniciar tratamento é o genótipo do doente, sendo consensual que os doentes Pi*ZZ ou Null poderão ter indicação.

2. Quando é que se deve iniciar tratamento?

Sabemos que o tratamento de reposição atrasa a evolução do enfisema, ou seja, quando mais cedo for iniciada melhor, no entanto a evolução do enfisema é lenta e a maioria das alterações pulmonares acontecem previamente ao diagnóstico sobretudo devido à exposição a fatores agressores e à terapêutica médica não otimizada. A evolução do enfisema e o seu prognóstico é imprevisível, pode-se manter estável durante vários anos ou rapidamente progredir. Para além disto é um tratamento endovenoso para a vida toda. Algumas *guidelines* consideram o critério da taxa de declínio do FEV1 mas não definem como fazê-lo, ou seja, considerar 2 medições no período de 1 ano pode não ser suficiente devido às variações individuais mas se vigiarmos durante 3-4 anos a perda de função será irreversível. Provavelmente só com uma avaliação retrospectiva de 3 anos conseguiremos avaliar essa taxa de declínio.

3. Qual o regime terapêutico mais correto?

O regime terapêutico foi estabelecido de acordo com os valores de AAT se manterem acima do limiar protetor. O que está recomendado é o de 60 mg/Kg/semana mas, devido à inconveniência da terapêutica semanal outros regimes foram estudados. Tratamentos *off-label* a cada 3 ou 4 semanas não são recomendados porque resultam em níveis séricos muito baixos por vários dias. Neste momento o regime mais frequentemente usado é o de 120 mg/kg quinzenal, que não é o ideal mas permite melhorar a acessibilidade e adesão dos doentes.



4. Está indicado na doença muito grave?

De acordo com o estudo observacional do *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI), as guidelines não recomendam terapêutica de reposição em doentes com $FEV1 < 30\%$ do previsto uma vez que se verificou uma redução significativa da taxa de declínio do $FEV1$ nos doentes a cumprir terapêutica de reposição com $FEV1 > 35\%$. Mas alguns aspetos não foram considerados, como a taxa de declínio do $FEV1$ não ser uma constante na evolução da doença. Nestes doentes graves a taxa de declínio é praticamente inexistente ao contrário das doenças leves, mas a progressão do enfisema mantém-se apesar deste $FEV1$ muito grave. Verificou-se ainda que a mortalidade em doentes em tratamento com $FEV1 < 50\%$ era menor. Assim, o tratamento de reposição não deve ser excluído nem descontinuado em doentes com doença muito grave, a decisão deverá ser individualizada.

5. Há indicação nos doentes com os genótipos Pi^*SZ e Pi^*MZ ?

Tendo em conta que o objetivo do tratamento é manter níveis de AAT $> 50\text{ mg/dl}$, os Pi^*MZ e a maioria dos Pi^*SZ não devem receber tratamento. No entanto, menos de 5 % dos doentes Pi^*SZ apresentam níveis abaixo deste limiar e enfisema rapidamente progressivo, pelo que se pode considerar nestes casos particulares.

6. E nos casos de Bronquiectasias?

Por si só as bronquiectasias (BQ) não são indicação para tratamento de reposição. A prevalência de BQ em doentes com DAAT é sobreponível à da população em geral, bem como em doentes com DAAT e DPOC quando comparados com doentes fumadores com DPOC. Ou seja, é difícil perceber se as BQ se devem por si só à DAAT ou se estão relacionadas com o enfisema e com as exacerbações. Para além disso, os ensaios clínicos sobre o tratamento de reposição só mostraram benefícios na progressão do enfisema.

7. E nos casos de asma?

A asma é um diagnóstico muito prevalente na DAAT. Mas a relação entre as duas patologias não está bem esclarecida. Tal como nas BQ o tratamento não está indicado.

8. Quem deve prescrever o tratamento?

Tratamentos específicos para doenças raras habitualmente são prescritos em centros de referência. Idealmente estes doentes deveriam ser concentrados em centros especializados. Mas esta organização varia consoante o país. Todos os casos de doentes candidatos ao tratamento devem ser discutidos e analisados entre o doente e o médico, e se necessário envolver outros experts na decisão.

9. Está indicado após o transplante pulmonar?

Após o transplante pulmonar o tratamento de reposição é descontinuado uma vez que o enfisema pulmonar já não está presente e o seu desenvolvimento em doente não fumadores pode levar décadas. Nos doentes com DAAT foram reportadas situações relacionadas com um maior grau de inflamação quando comparados com doentes sem DAAT, quer em casos de descontinuação abrupta do tratamento após o transplante, quer relacionados com as intercorrências infeciosas às quais estão sujeitos. Atualmente as evidências do tratamento de reposição após transplante pulmonar são escassas.