

Terapêutica de reposição na DAAT: Lost in Translation

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

Marc Miravittles, 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?

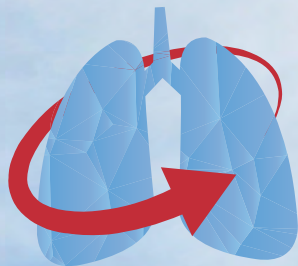
Segundo o RCM dos fármacos disponíveis o tratamento deve ser administrado em casos graves de DAAT. Mas algumas *guidelines* chegam mesmo a definir um valor de AAT abaixo do qual deixa de ser considerado protetor < 50 mg/dL, < 57 mg/dL ou < 11 µM. No entanto, comparando um indivíduo cujo nível sérico 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, infeção 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 mg/dl, os PiMZ e a maioria dos PiSZ não devem receber tratamento. No entanto, menos de 5 % dos doentes PiSZ 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?

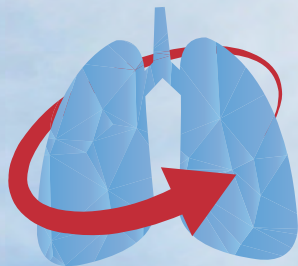
A asma é um diagnóstico muito prevalente na DAAT. Mas a relação entre as duas patologias não está bem esclarecida. Tal como nas BQ o tratamento não está indicado.

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 infecciosas às quais estão sujeitos. Atualmente as evidências do tratamento de reposição após transplante pulmonar são escassas.



Autoadministração da terapêutica de substituição com alfa-1 antitripsina - a perspectiva dos doentes

Autora del comentario: Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Charlie Strange, Sheri Allison, Jean McCathern, Robert A Sandhaus, Kristen E Holm.

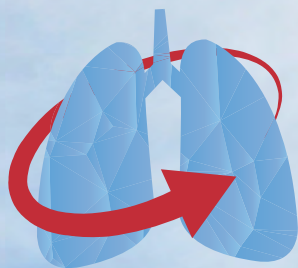
Chronic Obstr Pulm Dis. 2023 Oct 26;10(4):392-399. doi: 10.15326/jcopdf.2023.0430

A terapêutica de substituição com alfa-1 antitripsina (AAT) é uma terapêutica intravenosa que é realizada de forma recorrente (semanal ou quinzenalmente), com consequentes limitações e transtornos para os doentes. Nos últimos anos verificou-se um interesse e ênfase crescentes na possibilidade de realizar esta terapêutica recorrendo à auto-administração pelo doente ou a sua realização no domicílio por profissionais de saúde.

Este estudo teve como objetivo analisar a experiência de doentes sob auto-administração de AAT, com base na população abrangida pelo AlphaNet, um programa grátis de orientação de doentes com deficiência de AAT que segue a maioria dos doentes nos Estados Unidos sob terapêutica de substituição, e decorreu durante a pandemia COVID19.

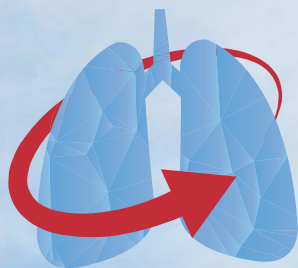
O estudo incluiu 5266 doentes sob terapêutica de substituição (93 % recebiam terapêutica semanalmente), dos quais 8,1 % em autoadministração, 60,2 % administrada no domicílio por um enfermeiro e 30,6 % em clínicas. Neste estudo, o facto de algumas seguradoras não participarem a modalidade da autoadministração pode ter influenciado o número de doentes que optaram por esta solução. A autoadministração foi mais prevalente em indivíduos jovens ($61,2 \pm 11$ anos) e a ideia surgiu mais frequentemente pelos médicos assistentes (32,9 %), enfermeiras (28,4 %) ou coordenadores da AlphaNet (18,7 %), tendo sido realizada por cateter intravenoso permanente central em 41,2 % dos casos e por cateter periférico em 58,3 %. Os benefícios apontados pelos doentes para a auto-administração foram a liberdade e flexibilidade para realizar a terapêutica, a possibilidade de viajar, evitar deslocações a clínicas, a poupança de tempo, menor absentismo no trabalho, menor exposição a infeções e menor custo. Houve 152 indivíduos que suspenderam a autoadministração por vários motivos: falta de cobertura pelo seguro de saúde, dificuldade no acesso venoso, dificuldade com o cateter central, falta de apoio domiciliário e receio de complicações.

A terapêutica de substituição foi maioritariamente realizada recorrendo a um cateter central permanente, pelo que foram analisadas as complicações nos indivíduos com este tipo de acesso. As razões mais frequentes para remoção do cateter central foram: ausência de retorno venoso (29,2 %), infeção incluindo endocardite (28,7 %), trombose (8,2 %), migração do cateter (4,4 %) e problemas mecânicos com o cateter (4,4 %). A infeção foi mais comum em doentes em autoadministração (39,2 %) comparando com os doentes em que a terapêutica foi administrada por enfermeiros (25,7 %).



PORTUGAL
DAATNEWS
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

A autoadministração da terapêutica de substituição com AAT é uma opção cada vez mais em voga, que se adequa a determinados doentes, sendo que a maioria se mostra extremamente satisfeita e reconhece os benefícios desta modalidade. No entanto, nem todos os doentes desejam ou são capazes da autoadministração, pelo que é deveras importante existirem múltiplas opções para administrar a terapêutica de substituição com AAT, quer tendo em conta o local (domicílio ou clínicas/hospitais), quer pela sua administração por enfermeiros ou pelo próprio.



Estratégias de diagnóstico de DAAT e centros de referência: resultados de um inquérito pan-europeu

Autor del comentario: Dra. Maria Sucena. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Joanna Chorostowska-Wynimko, A Rembert Koczulla, Maria Sucena

Respir Med. 2023 Oct 28;220(107450):107450. doi:10.1016/j.rmed.2023.107450

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que todos os doentes com DPOC ou Asma de início na idade adulta sejam testados para Deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT). O não cumprimento das recomendações nacionais e internacionais e a inexistência de um algoritmo standard de diagnóstico são algumas das razões que justificam que a DAAT continue a ser uma doença subdiagnosticada.

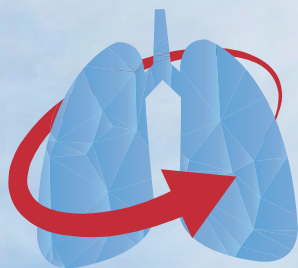
A deteção precoce de DAAT permite redução da exposição a fatores de risco, mudança de estilo de vida e o início de tratamento específico em doentes corretamente selecionados.

As recomendações da European Respiratory Society (ERS) sugerem que os doentes com DAAT deverão ser avaliados em centros de referência. Os centros ERN (European Respiratory Network) estão distribuídos por toda a Europa e permitem a avaliação e tratamento de doentes com doenças raras, provenientes dos respetivos países ou de outros países da União Europeia. Existem 60 ERN para doenças pulmonares raras (ERN-LUNG) na Europa distribuídos por 12 países.

Com o objetivo de clarificar as estratégias e algoritmos de diagnóstico e tratamento da DAAT na Europa, foi realizado um inquérito online tendo sido respondido por 166 profissionais (82 % pneumologistas), provenientes de 18 países europeus.

Os principais resultados do inquérito foram:

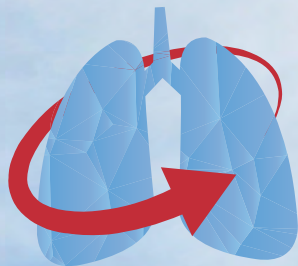
- 25 % dos profissionais responderam que não existem guidelines específicas para testagem de DAAT no respetivo país
- 36 % responderam que não existe um protocolo de teste de DAAT, sendo a percentagem particularmente elevada em Portugal (67 %)
- As amostras preferencialmente colhidas, para obtenção do diagnóstico de DAAT, é muito variável: gota seca em Itália (91 %) e Polónia (75 %); escovado bucal em Espanha (82 %); sangue total em Portugal (100 %)
- A obtenção de consentimento informado para testagem de DAAT nem sempre é feita: Alemanha e Polónia (100 %), Espanha (88 %), Itália (86 %) e Portugal (14 %)
- O aconselhamento genético é preferencialmente realizado por pneumologistas (76 %)
- Os Pneumologistas (68 %) são os principais prescritores de terapêutica de reposição de AAT; em alguns países a prescrição pode ser feita por médicos de Clínica Geral



PORTUGAL DAATNEWS

NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

- 28 % dos profissionais que responderam ao inquérito não estavam familiarizados com os ERN-LUNG; este desconhecimento foi maior em Portugal (53 %) e em Espanha (53 %)
- A maior parte dos profissionais referencia os doentes para centros ERN-LUNG do respetivo país, mas raramente para centros de países vizinhos Este inquérito revelou heterogeneidade no diagnóstico de DAAT, na Europa. A uniformização dos protocolos de diagnóstico e a educação dos profissionais de saúde poderá melhorar o diagnóstico da DAAT. Apesar das recomendações da ERS, o conhecimento e uso dos centros ERN-LUNG é muito variável, sendo necessárias iniciativas para a sua divulgação e maior utilização.



Prevalência de Doença Cardiovascular e Taxa de Eventos Cardiovasculares Major na DPOC por Défice de Alfa-1 Antitripsina Grave

Autor del comentario: Dra. Teresa Martín. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Paul Ellis, Emily Bailey, Radmila Choate, Kristen E Holm, Robert A Sandhaus, Alice M Turner, Michael Newnham.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Jan 17:19:149-159. doi: 10.2147/COPD.S419846. eCollection 2024

O défice de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição autossómica co-dominante que predispõe ao desenvolvimento de enfisema. A DPOC-DAAT e a DPOC comum são tratadas de forma semelhante, com exceção da terapêutica de reposição, indicada nos doentes com DAAT grave e doença progressiva. A prevalência de doença cardiovascular (DCV) está aumentada na DPOC independentemente dos fatores de risco cardiovascular, sendo a inflamação inerente à DPOC um potencial mecanismo fisiopatológico para esta associação. Os eventos cardiovasculares major (ECVM) estão associados às exacerbações, que na DPOC-DAAT são mais prolongadas no tempo, e apresentam maiores níveis de inflamação. Este estudo investigou a prevalência de DCV e a relação entre as exacerbações e futuros ECVM na DPOC-DAAT.

A prevalência de DCV foi determinada nas coortes de DAAT grave AlphaNet (EUA) e Registo de DAAT de Birmingham (Reino Unido). Todos os indivíduos tinham doença pulmonar. A DCV foi definida como a presença de insuficiência cardíaca (IC), doença cardíaca isquémica (DCI), fibrilação auricular (FA), acidente vascular cerebral (AVC) e/ou enfarte agudo do miocárdio (EAM). Avaliou-se o impacto da DCV prévia e o fenótipo exacerbador frequente (≥ 2 exacerbações/ano) no risco de ECVM futuros.

Dos 3493 indivíduos incluídos, 14,7 % tinham DCV prévia, incluindo IC (2,5 %), AVC (2,3 %) e EAM (2,2 %). Os exacerbadores frequentes eram até 50 % mais propensos a ter DCV preexistente. A baixa prevalência observada de DCV na DPOC-DAAT (apesar da hipótese de que a inflamação associada à DPOC e ao aumento da atividade da protease da serina na DAAT, potencia o desenvolvimento de DCV) pode ser explicada pela cessação tabágica em idade mais jovem e com menor carga tabágica na DPOC-DAAT.

Durante o seguimento, 4,3 % dos doentes reportaram um ECVM, incluindo IC (1,9 %), EAM (1,4 %) e AVC (0,95 %). O risco de futuros ECVM foi quase o dobro nos exacerbadores frequentes, o quádruplo em fumadores ativos, e também esteve aumentado nos ex-fumadores e naqueles com DCV prévia.

Os fatores de risco para futuros ECVM foram a DCV prévia e as exacerbações frequentes. Após considerar o impacto da gravidade da DPOC (pelo FEV1% previsto) o risco aumentado de ECVM manteve-se entre os exacerbadores. Os resultados são inconsistentes quanto ao impacto da terapêutica de reposição nas taxas de ECVM.

Conclusão: Na DPOC-DAAT, os ECVM estão associados às exacerbações frequentes, à DCV prévia e ao tabagismo.