

Deficiência de alfa-1 antitripsina: onde nos encontramos e qual o caminho?

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

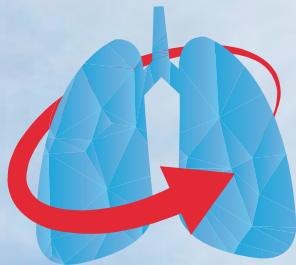
James K Stoller

Ann Am Thorac Soc. 2024 Sep 23. doi: 10.1513/AnnalsATS.202406-600FR.

O artigo “Detecting Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current State, Impediments, Opportunities, and Future Directions” aborda o estado atual da deteção da deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT), os desafios enfrentados na identificação de indivíduos afetados, as oportunidades para melhorar o diagnóstico e as diretrizes futuras para a pesquisa e a prática clínica.

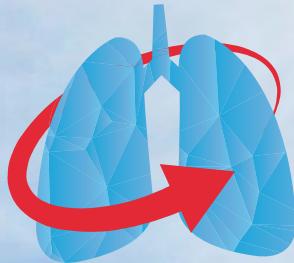
Atualmente, a deteção da deficiência de AAT é realizada principalmente por meios laboratoriais, que medem os níveis de AAT no sangue, e testes genéticos, que caracterizam a mutação presente. No entanto, muitos casos permanecem subdiagnosticados devido à falta de conscientização entre profissionais de saúde e à variabilidade na apresentação clínica da doença. Para além disso, a dificuldade de acesso a testes específicos em alguns países/regiões são barreiras importantes, o que pode levar a diagnósticos tardios e, consequentemente, a um seguimento inadequado da doença.

Apesar dos avanços na tecnologia de diagnóstico, ainda existem lacunas na compreensão da doença, especialmente em populações sub-representadas. A necessidade de campanhas de conscientização e educação para médicos e doentes é fundamental, pois isso pode levar a um aumento na deteção precoce e na orientação adequada da alteração genética. As oportunidades para melhorar a deteção incluem políticas de saúde pública que incentivem a implementação de triagens em grupos de risco, como aqueles com histórico familiar de doenças pulmonares ou hepáticas. A colaboração entre instituições de saúde, investigadores e organizações de doentes pode facilitar o desenvolvimento de diretrizes mais eficazes para o diagnóstico e tratamento da deficiência de AAT. Em termos de orientações futuras, mais pesquisas devem ser realizadas para perceber melhor a fisiopatologia da doença e suas manifestações em diferentes populações.



Este artigo oferece uma visão abrangente sobre a deficiência de AAT, destacando a importância da deteção precoce e os desafios que ainda existem nesse campo. A ênfase na educação e conscientização é crucial, pois muitos profissionais de saúde podem não estar cientes da patologia ou das suas implicações. A inclusão de testes para deficiência de AAT em programas de triagem neonatal ou em avaliações de saúde ocupacional pode ser uma estratégia efetiva para identificar indivíduos em risco e iniciar o tratamento precocemente. Além disso, a sugestão de utilizar novas tecnologias para aprimorar o diagnóstico é promissora. A procura de tratamentos eficazes que possam aumentar os níveis de AAT ou corrigir os efeitos da deficiência é uma área promissora que pode oferecer esperança para muitos doentes afetados por essa deficiência genética. A inteligência artificial, por exemplo, pode revolucionar a forma como as doenças genéticas são detetadas, permitindo uma análise mais rápida e precisa dos dados dos doentes. No entanto, é fundamental que essas inovações sejam acompanhadas de uma aprendizagem adequada dos profissionais de saúde, garantindo que eles possam interpretar e aplicar os resultados de maneira eficaz.

Em suma, o artigo não apenas destaca a importância da deteção da deficiência de AAT para melhorar o prognóstico dos doentes, mas também destaca os desafios atuais e as oportunidades para o futuro, para um futuro em que a colaboração e a inovação tecnológica podem transformar o diagnóstico e o tratamento. A conscientização, a educação e a implementação de políticas de saúde eficazes são fundamentais para superar os obstáculos atuais e garantir que mais indivíduos recebam os cuidados necessários.



Tendência nos internamentos de doentes com deficiência de alfa 1 antitripsina em Espanha entre 2016 e 2022

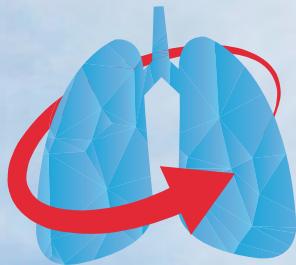
Autora del comentario: Dra. Joana Gomes. MD, Pneumologista. Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

Javier de-Miguel-Diez, Ana Lopez-de-Andres, José J Zamorano-Leon, Valentín Hernández-Barrera, Natividad Cuadrado-Corrales, Ana Jimenez-Sierra, David Carabantes-Alarcon, Rodrigo Jimenez-Garcia

J Clin Med 2024 Oct 31;13(21):6564. doi: 10.3390/jcm13216564

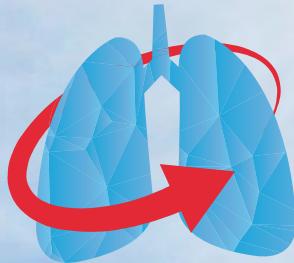
Na DPOC verificam-se alguns problemas relacionados com o género que poderão ser igualmente relevantes na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT), como exposições ocupacionais e alguns comportamentos de risco, tais como consumo de tabaco e álcool, que são diferentes entre géneros e têm um impacto significativo nas doenças pulmonar e hepática de indivíduos com DAAT. A ausência de coortes com elevado número de doentes dificulta a compreensão das características clínicas e história natural de doenças raras.

Este estudo descritivo, retrospectivo e observacional foi realizado a partir da base de dados hospitalar espanhola (Spanish Hospital Discharge Database), e analisou dados das altas entre 1 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2022 de todos os internamentos com código ICD-10 E88.01, correspondente a deficiência de alfa 1 antitripsina. Verificou-se um aumento do número de internamentos por DAAT em Espanha entre 2016 e 2022, que foi constante exceto no ano de 2020, provavelmente no contexto da pandemia COVID19 e do receio do contacto hospitalar durante esse período. As doenças mais comumente relacionadas com DAAT neste estudo foram as respiratórias, nomeadamente DPOC e enfisema. O tabagismo, que pode exacerbar de forma significativa doenças respiratórias, é o principal fator de risco para DPOC rapidamente progressiva em indivíduos com DAAT. As patologias não respiratórias mais associadas à DAAT foram a doença hepática, verificando-se ainda elevada prevalência de HTA, diabetes e insuficiência renal crónica. A frequência de enfarte do miocárdio verificada neste estudo foi menor, o que já se tinha verificado num estudo prévio de Zoller e colegas. A COVID19 foi diagnosticada em cada 1 de 10 admissões hospitalares. Verificou-se que 8,05 % dos doentes com DAAT tiveram necessidade de admissão em cuidados intensivos e a mortalidade intra-hospitalar foi de 4,55 %, sem variação temporal neste período. Em relação às diferenças por sexo, objetivou-se que os homens contabilizaram 60 % das hospitalizações, tiveram internamentos mais frequentes e mais comorbilidades. Nos homens verificou-se uma maior prevalência de DPOC e enfisema, apneia obstrutiva de sono, doença hepática, diabetes, HTA, doença renal crónica e neoplasia pulmonar. Já as mulheres apresentaram mais frequentemente bronquiectasias, asma, depressão, osteoporose, refluxo gastroesofágico e obesidade. Nos doentes com DPOC verificou-se que a bronquite foi mais frequente nas mulheres e o enfisema nos homens, provavelmente de acordo com exposição a fatores de risco. Da análise dos dados neste estudo, os preditores de mortalidade intra-hospitalar em ambos os sexos foram idade mais avançada, internamentos mais frequentes, doença hepática e neoplasia pulmonar.



Nos homens, a insuficiência cardíaca congestiva, a pneumonia e a COVID19 foram associados a maior mortalidade intra-hospitalar.

Os principais pontos fortes deste estudo são a grande coorte de doentes e o longo período analisado. No entanto, apresenta como limitações o seu desenho retrospectivo, ser dependente de uma codificação precisa e dos dados disponíveis, uma vez que não houve acesso a informação sobre genótipos da DAAT, estratificação de doença, função pulmonar, análises ou terapêutica de reposição.



Programa De Treino De Exercício No Doente Com Deficiência De Alfa-1 Antitripsina (DAAT) E DPOC: Alta Ou Moderada Intensidade?

Autora del comentario: Dra. Cidália Rodrigues. MD, Pneumologia - ULS Coimbra

Inga Jarosch, Tessa Schneeberger, Rainer Gloeckl, Daniela Kroll, Clancy Dennis, Wolfgang Hitzl, Klaus Kenn, Andreas Rembert Koczulla.

Respiration. 2025;104(3):200-205. doi: 10.1159/000541448. Epub 2024 Oct 19

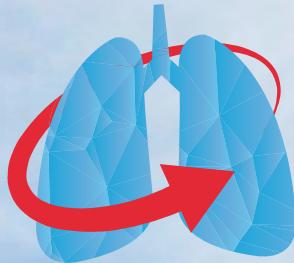
O treino de exercício físico é considerado umas das intervenções não farmacológicas mais importantes na abordagem do doente com DPOC; melhora a capacidade de exercício, a qualidade de vida e reduz complicações.

A evidência de benefício em doentes com DAAT é geralmente extrapolada de estudos com doentes com DPOC sem DAAT, devido à escassez de dados específicos para DAAT. Por outro lado, os dados disponíveis para pacientes com DAAT (genótipo PiZZ) indicam que, comparativamente aos pacientes com DPOC (genótipo PiMM), o benefício na melhoria da capacidade de exercício após o programa de treino pode ser menor.

Portanto, é fundamental otimizar os programas de treino, para melhorar a capacidade oxidativa do músculo e potenciar resultados.

Este estudo randomizado-controlado, realizado em uma população de doentes com DAAT e DPOC (30 doentes), teve como objetivo comparar os efeitos de um programa de treino, com diferentes intensidades de exercício (alta intensidade vs moderada intensidade) durante 3 semanas. Os resultados revelaram que tanto o treino de alta intensidade quanto o de intensidade moderada, foram igualmente eficazes em melhorar a capacidade de exercício, qualidade de vida e dispneia dos doentes. No entanto, apenas no grupo com treino de alta intensidade houve redução significativa dos sintomas de ansiedade e depressão, em doentes que previamente apresentavam níveis elevados destes sintomas.

O pequeno tamanho da amostra e a curta duração do estudo limitam a generalização dos resultados, no entanto, o estudo contribui para melhorar o entendimento da reabilitação respiratória nos doentes com DPOC associada a DAAT. Reforça que tanto o treino de alta intensidade quanto o de moderada intensidade são eficazes, permitindo personalizar o programa de acordo com a condição clínica e preferência do doente, mantendo os benefícios. Demonstrou que doentes com sintomas de ansiedade e depressão podem melhorar destes sintomas apenas quando é realizado treino de alta intensidade. A razão não é clara, mas sugere que a intensidade do exercício pode ter efeitos psicológicos importantes, além dos benefícios físicos, achados que merecem maior investigação atendendo o grande impacto das comorbilidades psicológicas na qualidade de vida do doente e adesão ao tratamento.



A avaliação não invasiva da fibrose hepática como importante preditor de mortalidade nos doentes Pi*ZZ

Autor del comentario: Dr. Luis Maia. MD, Gastroenterologia-Centro Hospitalar do Porto-Hospital de Santo António.

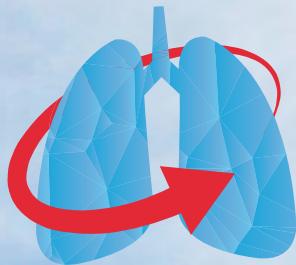
Malin Fromme, Audrey Payancé, Matthias Mandorfer, Katrine H Thorhauge, Monica Pons, Marc Miravitles, Jan Stolk, Bart van Hoek, Guido Stirnimann, Sona Frankova, Jan Sperl, Andreas E Kremer, Barbara Burbbaum, Christina Schrader, Amine Kadioglu, Michelle Walkenhaus, Carolin V Schneider, Fabienne Klebingat, Lorenz Balcar, Naomi N Kappe, Benedikt Schaefer, Joanna Chorostowska-Wynimko, Elmar Aigner, Sophie Gensluckner, Philipp Striedl, Pauline Roger, John Ryan, Suzanne Roche, Marius Vögelin, Aftab Ala, Heike Bantel, Jef Verbeek, Zoe Mariño, Michael Praktikno, Tom J G Gevers, Philipp A Reuken, Thomas Berg, Jacob George, Münewer Demir, Tony Bruns, Christian Trautwein, Heinz Zoller, Michael Trauner, Joan Genesca, William J Griffiths, Virginia Clark, Aleksander Krag, Alice M Turner, Noel G McElvaney, Pavel Strnad.

Gastroenterology. 2025 Feb;168(2):367-381. doi: 10.1053/j.gastro.2024.10.010.

Neste estudo multicêntrico longitudinal, que envolveu apenas doentes Pi*ZZ, os autores procuraram caracterizar a história natural da doença hepática e encontrar outcomes substitutos (surrogate markers/endpoints) que possam ser usados em ensaios clínicos - em doenças raras de evolução lenta é difícil comprovar o benefício de tratamentos em relação aos outcomes clássicos como mortalidade ou sobrevida livre de transplante, o que complica o desenho dos ensaios clínicos e a aprovação de novos tratamentos. Sendo a fibrose hepática um determinante prognóstico forte na maioria das doenças hepáticas, os autores concentraram-se na sua avaliação não invasiva com elastografia transitória e biomarcadores (APRI e FIB-4), para predição de outcomes.

O estudo dividiu-se em 2 coortes, uma com 737 doentes recrutados de 25 centros entre 2008 e 2023 em que foi feita uma avaliação inicial e uma entrevista de follow-up orientada para outcomes hepáticos e pulmonares (transplante hepático ou pulmonar, cirrose descompensada, morte de causa hepática ou pulmonar) e uma outra com 135 doentes recrutados de 2 centros entre 2015 e 2021 em que, além da avaliação inicial, foi realizada uma nova avaliação da fibrose hepática pelo menos 2 anos mais tarde.

Na primeira coorte, os 737 doentes totalizaram um seguimento de 2634 anos, tendo a mortalidade sido de 1,5/100 anos de seguimento. Confirmaram-se os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações hepáticas previamente descritos: idade, sexo masculino e IMC elevado. A fibrose inicial, avaliada por elastografia, foi significativamente superior nos doentes que desenvolveram complicações hepáticas (23,6 vs. 5,3 kPa, p<0,001), tal como quando avaliada pelo FIB-4 ou pelo APRI. O cutoff de 15kPa na elastografia conseguiu predizer o desenvolvimento de complicações hepáticas nos 3 e 5 anos seguintes com uma AUC de 0,98 e 0,95. Significativo foi também o facto de nenhum doente com elastografia inicial <7,1 kPa ter desenvolvido complicações hepáticas ao longo do seguimento.



Neste sentido, a segunda coorte, apenas com doentes com elastografia inicial <7,1 kPa, foi avaliada para a evolução da fibrose por uma mediana de 5 anos. Os 12 doentes em que a fibrose hepática progrediu eram mais frequentemente do sexo masculino e tinham fibrose e esteatose inicial avaliada por elastografia mais elevadas. Em conclusão, a avaliação não invasiva da fibrose hepática, especialmente por elastografia, prediz o desenvolvimento de complicações hepáticas. A progressão da fibrose em doentes com fibrose baixa é rara, acontecendo principalmente em doentes com fatores de risco conhecidos, como sexo masculino, obesidade e esteatose.