

Algoritmos vs. Realidade Clínica: O Verdadeiro Alcance da IA na DAAT

Autor do comentário: Dra. Catarina Guimarães. Pneumologia, ULS Alto Ave.

Manuel Casal-Guisande, Laura Villar-Aguilar, Alberto Fernández-Villar, Esmeralda García-Rodríguez, Ana Casal, María Torres-Durán.

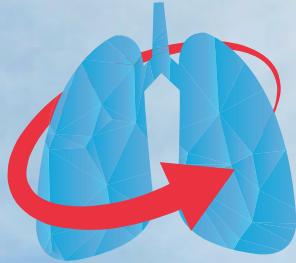
Medicina (Kaunas). 2025 Sep 30;61(10):1768doi: 10.3390/medicina61101768.

A crescente integração da inteligência artificial (IA) na pneumologia tem sido recebida com entusiasmo e a análise crítica das suas aplicações na deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) tem-se revelado um cenário complexo. Apesar de apresentar um panorama tecnicamente robusto, a IA está a ser integrada no estudo, diagnóstico e acompanhamento da DAAT. Embora os autores sublinhem o potencial transformador da IA no diagnóstico precoce, na avaliação por imagem e na estratificação prognóstica, a própria literatura disponível sugere que este entusiasmo ainda é prematuro.

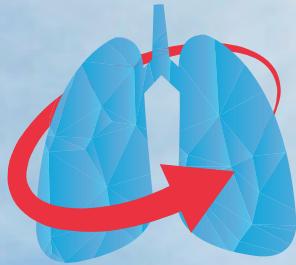
O artigo destaca que a IA tem potencial para atuar em três eixos principais: diagnóstico precoce, estratificação de risco e gestão clínica personalizada. A utilização de algoritmos de machine learning para analisar grandes bases de dados clínicos e laboratoriais permite identificar padrões subtils que escapam à prática clínica tradicional, aumentando a sensibilidade para detetar casos suspeitos. Isso é particularmente importante na DAAT, em que a apresentação clínica é heterogénea e muitas vezes indiferenciável da DPOC comum. Mas a maioria dos estudos incluídos envolve amostras pequenas, frequentemente retrospectivas e com forte risco de overfitting. Estes modelos de machine learning treinados em bases de dados limitadas tendem a falhar na validação externa e esta limitação compromete a generalização dos resultados e reduz o impacto clínico real das propostas.

A revisão também aponta o papel emergente da IA na análise de imagens, especialmente tomografia computadorizada de alta resolução. Modelos computacionais demonstram bom desempenho na quantificação automática da destruição parenquimatosa, oferecendo métricas objetivas que podem auxiliar tanto no diagnóstico quanto na monitorização da progressão da doença. Outro dado relevante é o potencial das técnicas de IA na predição de resposta terapêutica, incluindo terapias de reposição enzimática. A possibilidade de integrar dados genéticos, clínicos e radiológicos em modelos preditivos abre caminho para uma medicina verdadeiramente personalizada na DAAT.

Outro ponto crítico é a falta de padronização metodológica. Os diferentes estudos usam métricas, procedimentos de pré-processamento, técnicas de validação e definições de outcome distintas, dificultando a comparação direta e impedindo meta-análises robustas. Sem uniformização, torna-se difícil discernir se os ganhos relatados são fruto da IA ou de particularidades de cada conjunto de dados. A revisão também poderia ter adotado uma postura mais crítica em relação ao risco de viés clínico incorporado aos algoritmos. Como a DAAT é historicamente subdiagnosticada, qualquer modelo que se baseie em registos clínicos herda esse viés, perpetuando desigualdades diagnósticas ao invés de as atenuar.



Apesar do otimismo, o artigo destaca limitações importantes: a escassez de estudos de alta qualidade, a heterogeneidade metodológica e a necessidade de validação externa dos modelos desenvolvidos. A revisão é equilibrada ao enfatizar que, embora promissora, a IA ainda não substitui o julgamento clínico nem a necessidade de estratégias tradicionais de rastreamento.



Impacto da reabilitação respiratória na deficiência de alfa 1 antitripsina

Autor do comentário: Dra. Joana Gomes. Pneumologia, ULS de Santo António.

Fawaz Alwadani, Paul R Ellis, Michael Newnham, Joshua de Soyza, Aisha Butt, Anita Pye, Alice M Turner.

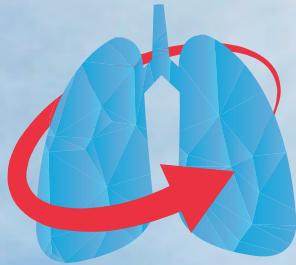
Thorax. 2025 Dec 15;81(1):78-80. doi: 10.1136/thorax-2025-223273.

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma doença genética causada por mutações no gene SERPINA1, levando à diminuição dos níveis de alfa-1 antitripsina e predispondo a manifestações pulmonares, principalmente enfisema pulmonar e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) precoce, frequentemente agravadas pelo tabagismo. O tratamento convencional para DAAT segue, em grande parte, as recomendações para DPOC, incluindo reabilitação respiratória (RR), que tradicionalmente envolve exercício físico supervisionado, educação, suporte nutricional e estratégias de autogestão da doença.

A reabilitação respiratória melhora a dispneia, tolerância ao exercício e qualidade de vida em doentes com DPOC, mas os seus benefícios a longo prazo na DAAT estão pouco estabelecidos. Este estudo avaliou o impacto da reabilitação respiratória na qualidade de vida de doentes com DAAT, tendo incluído 274 doentes, dos quais os que participaram em programas de reabilitação respiratória apresentavam doença mais grave. Nesta amostra, não se verificou uma melhoria significativa da qualidade de vida ao longo do tempo nos participantes destes programas de RR, medida pelo St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Os principais fatores associados a uma pior qualidade de vida foram a dispneia e a frequência de exacerbações, enquanto a função respiratória, avaliada pelo FEV1, apresentou uma associação de menor magnitude, corroborando evidências prévias de que a função pulmonar, quando considerada de forma isolada, não reflete plenamente a experiência subjetiva do paciente.

Estes resultados sugerem que os programas convencionais de reabilitação respiratória podem ser insuficientes para esta população, destacando a necessidade de estratégias personalizadas e específicas para DAAT. O estudo reforça que a abordagem deve ser adaptada às características clínicas destes doentes, dado que a resposta à reabilitação pode diferir da observada em outras formas de DPOC.

As limitações deste estudo incluem o desenho retrospectivo, o potencial viés de seleção e a ausência de dados detalhados sobre a prestação da RR. Embora o SGRQ seja um questionário validado, pode não refletir plenamente fatores específicos da DAAT (como sintomas hepáticos, estatuto socio-económico ou implicações genéticas), que podem influenciar a qualidade de vida.



Cura para os doentes alfa? Novas terapêuticas para a Deficiência de alfa-1 antitripsina

Autor do comentário: Dra. Maria Sucena. MD, Pneumlogista- ULS Santo António (Porto).

Reem Alluhibi, Aileen Marshall, David A Lomas, John R Hurst.

Eur Respir J. 2025 Sep 25;66(3):2501101. doi: 10.1183/13993003.01101-2025. Print 2025 Sep.

Atualmente, a única terapêutica farmacológica específica para o tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é a terapia de reposição, que apresenta limitações e tem impulsionado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

1. Terapias dirigidas à proteína

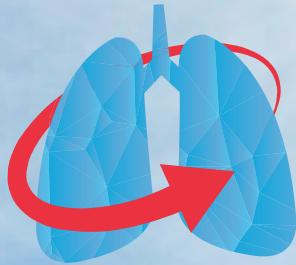
Têm como alvo a proteína Z mutada e incluem:

- Chaperones químicos (ex. ácido 4-fenilbutírico) diminuem a polimerização da proteína mutada e aumentam a secreção de AAT funcional— eficazes em modelos animais, mas sem benefício em humanos.
- Moléculas pequenas, desenvolvidas pela Farmacêutica Vertex, tendo chegado a ensaios clínicos de fase 2; foram descontinuadas por falta de eficácia clínica.
- Carbamazepina, estimula a autofagia e reduz a acumulação de polímeros de AAT no fígado, em modelos animais, mas com potenciais riscos de efeitos laterais.
- BMN349, uma molécula oral a ser testada em ensaios clínicos (fase 1), que reduz a polimerização hepática.

2. Terapias baseadas em RNA

Reducem a produção da proteína mutada ao silenciar ou corrigir a expressão do alelo Z. A estratégia principal corresponde às terapêuticas de RNA de interferência (siRNA).

- siRNA (ex.: Fazirsiran) reduz a síntese hepática de Z-AAT, diminuindo a inflamação e a fibrose hepática.
- Antisense oligonucleotídeos (ASO) são moléculas RNA-like de cadeia única, que se ligam ao mRNA e induzem a sua degradação ou previnem a translação.
- Edição de RNA (ex: WVE-006 e KRRO-110), uma abordagem emergente que poderá ter impacto na doença hepática e pulmonar, corrige o mRNA mutado para restaurar a produção da AAT normal.

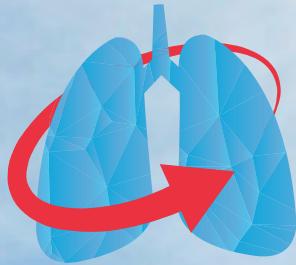


3. Terapias de edição DNA

Corrigem permanentemente a mutação no gene SERPINA1 e restauram a normal produção de AAT, permitindo o tratamento da doença hepática e pulmonar:

- Terapia génica com vetores víricos (ex: AAV, rAAV1), introduz uma cópia funcional do gene; terapêutica segura, mas com concentração sérica de AAT subterapêuticas.
- CRISPR/Cas9, método muito preciso que permite a correção de alterações génicas em locais específicos; remove material genético anómalo, introduz DNA normal, num local específico, e de uma forma precisa e eficaz corrige o DNA mutado.
- Edição de Bases, uma tecnologia de edição de precisão, representa um avanço significativo. Uma dose única EV do fármaco BEAM-302 demonstrou, em ensaios clínicos fase 1/2, produção de M-AAT funcional e redução da proteína Z, constituindo um potencial tratamento curativo de dose única, para a doença pulmonar e hepática.

A investigação na DAAT encontra-se num período particularmente promissor. Embora ainda seja necessário comprovar segurança e eficácia a longo prazo, os avanços sugerem que estamos perante tratamentos que vão permitir a cura da DAAT.



Interação entre DAAT e Fibrose Quística

Autor do comentário: Dra. Leonor Almeida. MD, Pneumologista -ULS São João (Porto).

Jose Luis Lopez-Campos, Pedro García Tamayo, María Victoria Girón, Isabel Delgado-Pecellín, Gabriel Olveira, Laura Carrasco, Rocío Reinoso-Arija, Casilda Olveira, Esther Quintana-Gallego.

J Clin Med. 2025 Sep 25;14(19):6789. doi: 10.3390/jcm14196789.

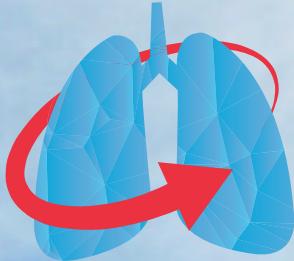
O artigo, intitulado Evaluation of Alpha1 Antitrypsin Deficiency-Associated Mutations in People with Cystic Fibrosis, investiga a prevalência e o impacto das mutações do défice de alfa-1 antitripsina (DA1AT) na apresentação clínica e progressão da fibrose quística (FQ). Tanto o DA1AT, causada por mutações no gene SERPINA1, como a FQ, causada por mutações no gene CFTR, são doenças genéticas raras.

Tratou-se de uma coorte retrospectiva e longitudinal, que avaliou 369 pwCF (40,9 % casos pediátricos) em dois centros espanhóis, entre novembro/2020 e fevereiro/2024. Foram realizadas a medição dos níveis séricos de AAT e a genotipagem de 14 mutações associadas ao DA1AT. Além disso, foram recolhidos dados clínicos dos 10 anos prévios, incluindo exacerbações, isolamentos microbiológicos e função pulmonar.

Os resultados revelaram que as mutações da DA1AT são prevalentes na FQ, tendo sido encontrada pelo menos uma mutação em 58 casos (15,7 %). As combinações alélicas identificadas mais comuns foram PI*MS (47 casos, 12,7 %), PI*MZ (5 casos, 1,4 %), PI*SS (3 casos, 0,8 %), PI*SZ (2 casos, 0,5 %) e PI*M/Plowell (1 caso, 0,3 %). Apenas os dois casos PI*SZ apresentaram níveis séricos de AAT abaixo do limiar protetor de 57,2 mg/dL.

O estudo estabeleceu pontos de corte ótimos para o rastreio da DA1AT. Para detetar qualquer mutação DA1AT, o valor de cut-off ideal para os níveis de AAT foi de 129 mg/dL (sensibilidade - 73,0 %; especificidade - 69,2 %). Contudo, ao excluir os casos PI*MS, o cut-off ideal diminuiu para 99,5 mg/dL (sensibilidade - 98,0 %; especificidade - 90,9 %).

Em termos de resultados clínicos, a presença de mutações DA1AT não influenciou significativamente a maioria das variáveis. Embora a análise bivariada tenha mostrado uma tendência para um pior FEV1, esta diferença desapareceu na análise multivariada. Adicionalmente, a taxa anual de declínio do FEV1 não foi significativamente diferente entre os grupos. No entanto, o número de exacerbações ligeiras parece estar associado às mutações DA1AT, com significado estatístico na análise multivariada (OR 1.028; p = 0.049). Não houve diferenças estatisticamente significativas no envolvimento radiológico, infecção brônquica crônica ou taxas de transplante hepático ou pulmonar. Apesar da prevalência de doentes sob moduladores da CFTR ter sido superior no grupo sem DA1AT, este fator confundidor foi controlado na análise multivariada.



Em conclusão, as mutações DA1AT são prevalentes na FQ e podem ter impacto em certos resultados clínicos, como as exacerbações ligeiras. Os autores recomendam a consideração dos pontos de corte propostos para selecionar a população para estudos genéticos, o que pode facilitar a deteção precoce. Neste estudo e outras coortes de FQ, a frequência de mutações de DA1AT são superiores à população geral, contudo em nenhum há documentação do genótipo Pi*ZZ.