

Terapêutica da deficiência de alfa 1 antitripsina - o que esperar no futuro?

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

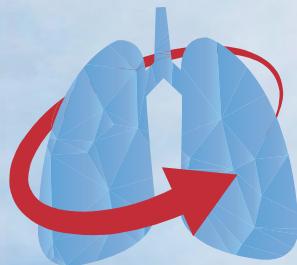
Joshua De Soyza, Anita Pye, Alice M Turner.

Expert Opin Emerg Drugs. 2023 Dec;28(4):227-231. doi: 10.1080/14728214.2023.2296088

A deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) pode manifestar-se a nível pulmonar com o desenvolvimento de enfisema pulmonar por aumento da atividade das proteases, assim como doença pulmonar obstrutiva crónica e bronquiectasias. Também no fígado pode provocar fibrose hepática devido à acumulação de polímeros de alfa 1 antitripsina. De acordo com a fisiopatologia da doença, seria de esperar vários alvos terapêuticos envolvendo a transcrição genética, translação e desdobramento da proteína a nível hepático, mas também a sua reposição e inibição da ação das elastases neutrofílicas.

Atualmente apenas a terapêutica de substituição está aprovada na DAAT, tendo sido realizados estudos que demonstraram a sua eficácia na redução da progressão do enfisema medido através de densitometria pulmonar por tomografia computorizada, ainda que ainda não se tenha demonstrado a sua eficácia a nível da função pulmonar. Assim, há internacionalmente uma discrepância no acesso à terapêutica de reposição.

Há necessidades relativas à terapêutica de reposição bem definidas, nomeadamente de terapêuticas alternativas, dado que esta depende da doação de plasma humano, sendo que a produção de AAT sintética poderia resolver esta limitação. Também se trata de uma terapêutica realizada por via intravenosa, sendo portanto consumidora de tempo e recursos, desejando-se uma administração menos invasiva e mais eficaz, como por via inalatória. A terapêutica de reposição apenas trata a doença pulmonar, pelo que são necessárias soluções para a doença hepática.



Em relação aos ensaios clínicos a decorrer no âmbito do tratamento da DAAT, este artigo summariza os mais relevantes por tópicos:

- Estudos de segurança da terapêutica de reposição com AAT humana em várias etnias, assim como estudos de outros esquemas de dosagem;
- Investigação para sintetizar AAT recombinante, com potencial de criar AAT com máxima eficácia;
- Formulação de AAT inalada, que permita que uma maior proporção atinja o tecido pulmonar e, consequentemente, diminuição da quantidade de AAT necessária;
- Inibidores das elastases neutrofílicas que ofereçam uma alternativa à terapêutica de reposição;
- Corretores da AAT, ou seja, fármacos que possibilitem alteração da forma das proteínas de AAT disfuncionais, melhorando a sua função e prevenindo a sua polimerização a nível hepático;
- Terapêutica genética com potencial de alterar o RNA ou o DNA de forma a ser produzida apenas AAT funcional.

Decorrem simultaneamente estudos de validação da terapêutica de reposição com AAT humana e de alternativas ou complementos a esta terapêutica, aguardando-se com expectativa os seus resultados. Assegurar que estes ensaios clínicos tenham relevância clínica, para além da eficácia bioquímica, será fundamental para a melhoria da vida dos doentes, assim como para a equidade no acesso à terapêutica. Mantém-se como desafio providenciar ensaios clínicos significativos quando se trata de uma doença rara e com um tempo de estudo suficientemente longo que permita verificar diferenças significativas na progressão da doença e entre terapêuticas.