

## Medicamentos órfãos na deficiência de alfa 1 antitripsina – qual o caminho percorrido e o que esperar?

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

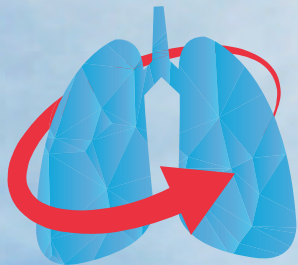
*Philipp Höger, Markus Ries, Arturo Olivares Rivera, Hilal Ersöz, Katharina Buschulte, Sebastian Fähndrich, Konstantina Kontogianni, Felix Herth, Franziska C Trudzinski*

**Ther Adv Respir Dis. 2026 Jan-Dec:20:17534666251411227. doi: 10.1177/17534666251411227. Epub 2026 Jan 7.**

O estatuto de medicamento órfão é concedido a fármacos destinados ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças raras. Este estatuto traz várias vantagens importantes, sobretudo para incentivar a investigação e desenvolvimento, como exclusividade após autorização, incentivos financeiros, aconselhamento científico pela FDA ou a EMA e maior rapidez nos procedimentos até o produto ficar disponível no mercado. Este artigo de 2025 revê detalhadamente o progresso regulamentar e clínico no tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) perante a *Food and Drugs Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), em termos de aprovação das terapêuticas como medicamentos órfãos, que difere da sua aprovação para utilização clínica.

Atualmente, a única terapia aprovada para a DAAT consiste na terapêutica de substituição intravenosa da proteína extraída de plasma humano, focando-se exclusivamente na proteção dos tecidos pulmonares. Embora o desenvolvimento de novos fármacos seja historicamente lento, houve um aumento recente nas designações de medicamentos órfãos, abrangendo terapias genéticas e inibidores orais, ainda que nem todos aprovados como tal e em alguns casos com suspensão do processo. As inovações tecnológicas, como a interferência de RNA e a edição genómica, prometem tratar não só a patologia pulmonar, como também as manifestações hepáticas da doença.

Em relação ao estado regulatório de ambas as agências, a FDA (EUA) concedeu designação de medicamento órfão a 20 substâncias ativas desde 1983, mas apenas uma (5 %) recebeu esse estatuto (o inibidor de alfa-1 proteinase humana em 1987). Atualmente, existem cinco inibidores de alfa-1 proteinase humana listados no banco de dados da FDA, que variam na composição e fabricação. No caso da EMA, a agência europeia concedeu designação de medicamento órfão a 9 substâncias ativas, mas nenhuma obteve estatuto de medicamento órfão até ao momento. Ainda que sem estatuto de medicamento órfão, dois inibidores de alfa-1 proteinase estão autorizados na Europa. Esta terapêutica tem como limitações os elevados custos associados e o facto de depender de grandes volumes de doações de plasma humano.



A necessidade de desenvolver novas classes de medicamentos que visam superar as limitações da terapêutica de substituição intravenosa semanal levaram ao surgimento de novas designações como medicamento órfão, algumas a aguardar o estatuto:

- **Inibidores da elastase neutrofílica (fármaco oral):** o alvelestat recebeu designação órfã da FDA (2021) e da EMA (2025), mostrando resultados promissores na redução de biomarcadores (atividade da EN, aa-val360 e desmosina) em estudos de fase II, com um bom perfil de segurança.
- **Estabilizadores de dobramento de proteínas e moduladores de AAT:** uma nova classe (designada pela FDA em 2023 e EMA em 2024), que busca otimizar o dobramento das proteínas de AAT para preservar a sua funcionalidade.
- **Terapêutica genética e vetores:** pesquisas com vetores (adeno associated vector e HSV-associated vector) tentam corrigir a deficiência a nível genético.
- **Terapêutica de interferência de RNA (RNAi):** focada no tratamento da doença hepática associada à DAAT, compostos como o fazirsiran demonstraram reduzir a biossíntese da proteína e a formação de polímeros Z-AAT no fígado. Aguarda-se o resultado do ensaio de fase III, que se encontra em curso.

No entanto, o caminho não será fácil dado que o desenvolvimento de tratamentos para a DAAT enfrenta obstáculos consideráveis: a baixa prevalência da doença dificulta o recrutamento de participantes para ensaios clínico e a heterogeneidade das manifestações da doença em doentes com o mesmo genótipo complica a avaliação dos resultados. Também a progressão indolente da doença exige períodos de observação longos para demonstrar um claro benefício clínico.

Os autores concluem que a expansão das opções terapêuticas poderá, no futuro, permitir tratamentos combinados e personalizados, com terapias combinadas que tratem simultaneamente as manifestações pulmonares e extrapulmonares, de forma a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.