

Quando o tabaco não é a única peça do puzzle: caracterização da doença pulmonar em não fumadores com DAAT

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

Chiara Premuda, Cristina Aljama, Galo Granados, Ilaria Ferrarotti, Angelo Guido Corsico, Alice M Turner, María Torres-Duran, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Marco Mantero, Francesco Blasi, Marc Miravittles, Miriam Barrecheguren, Cristina Esquinas.

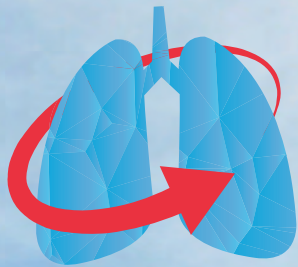
ERJ Open Res. 2025 Nov 3;11(6):01279-2024. doi: 10.1183/23120541.01279-2024. eCollection 2025 Nov.

O tabagismo é considerado o principal fator de risco para a progressão da doença pulmonar em indivíduos com deficiência de α 1-antitripsina (DAAT). No entanto, o artigo “*Lung disease in never-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency: the EARCO Registry*” mostra uma realidade frequentemente negligenciada: esta doença genética pode, por si só, originar doença pulmonar clinicamente relevante, mesmo em pessoas que nunca fumaram.

Utilizando dados do registo internacional EARCO (*European Alpha-1 Research Collaboration*), foram avaliados indivíduos com DAAT, focando-se particularmente no subgrupo de doentes que nunca tiveram exposição tabágica. Este tipo de análise é particularmente relevante, uma vez que o tabaco é frequentemente considerado o principal acelerador da lesão pulmonar. Ao focar-se nos não fumadores, o estudo permite observar de forma mais clara o impacto direto da DAAT no pulmão. O objetivo principal deste trabalho foi caracterizar o perfil clínico, funcional e radiológico destes doentes e compará-lo com o de indivíduos fumadores ou ex-fumadores com a mesma condição genética.

Os resultados demonstram que, mesmo na ausência de exposição ao tabaco, uma proporção relevante de indivíduos com DAAT grave desenvolve doença pulmonar significativa. Um número significativo destes doentes apresentava sintomas respiratórios, alterações na função pulmonar e evidência de enfisema em exames imagiológicos. Embora, em média, a gravidade da obstrução e o grau de enfisema fossem inferiores aos observados em fumadores, as alterações eram clinicamente relevantes e com impacto na qualidade de vida.

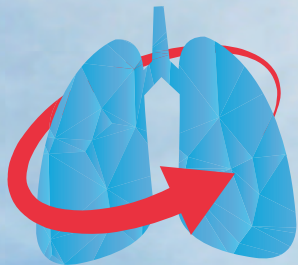
Outro aspeto importante foi a heterogeneidade da expressão da doença. Enquanto alguns indivíduos nunca fumadores mantinham função pulmonar relativamente preservada, outros desenvolviam enfisema precoce e obstrução significativa do fluxo aéreo. Esta variabilidade levanta questões importantes sobre os fatores que modulam a expressão clínica da DAAT. Exposições ambientais, poluentes atmosféricos, fatores ocupacionais, infeções respiratórias repetidas e modificadores genéticos poderão contribuir para explicar estas diferenças.



PORTUGAL
DAAT NEWS
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

O estudo reforça ainda um problema conhecido na DAAT: o diagnóstico tardio. Muitos dos doentes foram diagnosticados apenas após o aparecimento de sintomas respiratórios relevantes. Estes dados reforçam a importância do rastreio em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, enfisema de início precoce ou padrões clínicos atípicos, independentemente do histórico tabágico. A identificação precoce desta alteração genética permitiria implementar medidas preventivas, como evitar exposições ambientais nocivas, monitorizar a função pulmonar e considerar terapias específicas.

Em conclusão, o estudo do registo EARCO evidencia que a DAAT grave pode causar doença pulmonar significativa mesmo em indivíduos que nunca fumaram. Estes dados reforçam a necessidade de aumentar a consciencialização sobre esta condição genética, promover diagnósticos mais precoces e otimizar o acompanhamento destes doentes.



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.*

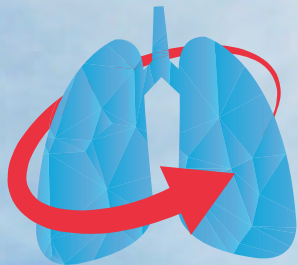
Philipp Höger, Markus Ries, Arturo Olivares Rivera, Hilal Ersöz, Katharina Buschulte, Sebastian Fähndrich, Konstantina Kontogianni, Felix Herth, Franziska C Trudzinski

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.

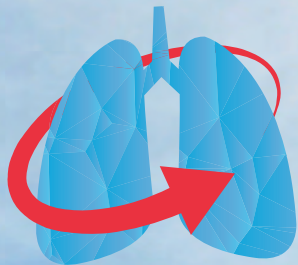


A necessidade de desenvolver novas classes de medicamentos que visam superar as limitações da terapêutica de substituição intravenosa semanal levaram ao surgimento de novas designações como medicamento órfão, algumas a aguardar o estatuto:

- **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.



Redefinir o enfisema na DAAT: o impacto da tomografia computadorizada quantitativa na caracterização fenotípica

Autor do comentário: Dra. Filipa Costa. MD, Pneumologista, ULS Coimbra.

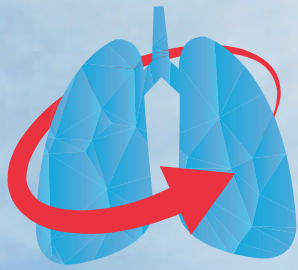
Philipp Höger, Johanna Benholz, Oliver Weinheimer, Mark Oliver Wielpütz, Claus Peter Heußel, Arved Bischoff, Ralf Eberhardt, Katharina Buschulte, Sebastian Fähndrich, Julia D Michels-Zetsche, Hilal Ersöz, Arturo Olivares Rivera, Felix Herth, Franziska C Trudzinski.

Respir Res. 2025 Nov 15;26(1):320. doi: 10.1186/s12931-025-03413-4.

Apesar de ainda não se encontrar implementada de forma rotineira na prática clínica, a tomografia computadorizada quantitativa (QCT) tem vindo a assumir um papel fulcral na avaliação da deficiência de alfa-1-antitripsina (DAAT). Ao contrário da avaliação funcional respiratória convencional, a QCT fornece biomarcadores estruturais, como a densidade pulmonar e o índice de enfisema, que frequentemente não se correlacionam com a função respiratória, mas que permitem detetar alterações precoces e acompanhar a evolução da doença. Ao permitir uma caracterização objetiva e reproduzível do enfisema, tem sido utilizada sobretudo na avaliação e monitorização longitudinal da sua progressão. Para além disso, a QCT possibilita a diferenciação de fenótipos, o que assume particular relevância numa condição com curso clínico tão heterogéneo como a DAAT, podendo futuramente contribuir para uma abordagem diagnóstica, prognóstica e terapêutica mais individualizada, em detrimento de uma estratégia “one size fits all”.

O estudo de *Höger et al.* corresponde a uma análise retrospectiva que incluiu 75 doentes com DAAT submetidos a QCT torácica, com o objetivo de caracterizar o enfisema pulmonar em indivíduos com diferentes níveis séricos e genótipos. Os participantes foram estratificados em três grupos de acordo com os níveis de AAT: reduzido-normal (> 70 mg/dl), moderado (41–70 mg/dl) e grave (\leq 40 mg/dl). A análise quantitativa foi realizada com recurso a software automatizado (YACTA), permitindo a segmentação pulmonar e a avaliação de múltiplos parâmetros, nomeadamente a densidade pulmonar média (MLD), o percentil 15 (PD15), o índice de enfisema (EI) e a distribuição lobar. Foi efetuada uma análise estatística comparativa e adicionalmente uma regressão logística com o intuito de identificar fatores associados a padrões específicos de enfisema.

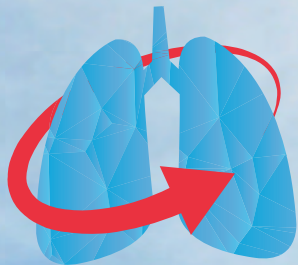
Os resultados demonstraram que, apesar de não existirem diferenças significativas na função pulmonar entre os grupos, se verificaram diferenças relevantes nos parâmetros de QCT. Observou-se uma diminuição significativa da densidade pulmonar (MLD e PD15) com a redução dos níveis de AAT, refletindo maior destruição parenquimatosa nos casos mais graves. Curiosamente, o índice global de enfisema não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A análise regional evidenciou padrões distintos: nos grupos com DAAT leve a moderada predominou enfisema nos lobos superiores, enquanto nos casos graves se verificou um predomínio nas regiões basais, com maior envolvimento do lobo médio e da língula. A idade e os níveis séricos de AAT foram identificados como preditores independentes deste padrão específico de enfisema. Adicionalmente, observaram-se padrões distintos de enfisema para diferentes genótipos com níveis séricos semelhantes, sugerindo que os níveis séricos, isoladamente, não constituem uma ferramenta prognóstica suficiente para avaliar o risco de desenvolvimento de enfisema, a sua gravidade e distribuição.



PORTUGAL
DAAT NEWS
NOTÍCIAS SOBRE A DEFICIÊNCIA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Em conclusão, este estudo reforça o valor adicional das técnicas de imagem, nomeadamente da QCT, como ferramenta essencial na caracterização fenotípica da DAAT, fornecendo informação complementar e por vezes dissociada da fornecida pela função pulmonar. Demonstrou-se que as alterações estruturais podem não estar refletidas nos parâmetros funcionais. Para além disso, evidenciou-se que a gravidade e o padrão do enfisema são influenciados tanto pelo grau de deficiência de AAT como pelas variantes genéticas específicas. Os resultados fornecem ainda uma nova visão sobre a distribuição do enfisema, desafiando o paradigma clássico de predomínio basal na doença grave, destacando a relevância do lobo médio e da língula.

Esta caracterização fenotípica, integrada numa avaliação holística que incorpore também dados clínicos, funcionais e laboratoriais, poderá ter implicações relevantes no futuro, na estratificação de risco e na individualização terapêutica.



Défice de alfa-1 antitripsina e bronquiectasias

Autor do comentário: Dra. Ana Rita Ferro. MD, Pneumologista ULS Viseu.

Caroline Souza Sokoloski, Mariane Gonçalves Martynychen Canan, Cleverson Alex Leitão, Karin Mueller Storrer.

J Bras Pneumol. 2025 Dec 5;51(5):e20250181. doi: 10.36416/1806-3756/e20250181. eCollection 2025.

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição genética frequentemente subdiagnosticada, apesar da reconhecida associação a diferentes patologias respiratórias, incluindo as bronquiectasias não fibrose quística.

O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência de variantes do gene *SERPINA1* numa coorte de doentes com bronquiectasias, bem como caracterizar o seu perfil clínico, funcional e imagiológico.

Tratou-se de um estudo retrospectivo e longitudinal, que incluiu 136 doentes, com idade ≥ 18 anos, de um hospital terciário do Brasil, entre 2005 e 2023.

Os resultados evidenciaram uma prevalência não negligenciável de variantes genéticas associadas à DAAT (25,7 %), sugerindo que esta condição pode constituir um fator etiológico importante em casos de bronquiectasias previamente classificadas como idiopáticas. Entre os portadores de mutações, os genótipos mais prevalente foram: PI*MS (15,5 %), PI*MZ (5,2 %), PI*SS (1,4 %) e PI*ZZ (1,4 %).

Adicionalmente, observou-se uma discrepância significativa entre mutados e não mutados no que respeita ao nível sérico de alfa-1 antitripsina (AAT) e à distribuição e tipo de enfisema. Com efeito, sempre que doentes com bronquiectasias apresentem níveis séricos de AAT reduzidos e imagens compatíveis com enfisema nos lobos inferiores ou panlobular deve equacionar-se o diagnóstico de DAAT. Notavelmente, 45,7 % dos mutados, apresentavam níveis séricos normais.

Os autores alertaram, ainda, para a importância da genotipagem como ferramenta de rastreio preferencial nestes doentes, independentemente do nível sérico de AAT. Conforme documentado, este último é frequentemente obscurecido pela inflamação crónica subjacente às bronquiectasias, perpetuando o subdiagnóstico de uma condição geneticamente determinante.

Por fim, a elevada prevalência de variantes do gene *SERPINA1* aliada ao facto de quase metade dos mutados ostentarem níveis proteicos normais, fundamenta o imperativo clínico de implementar protocolos de genotipagem nesta população. A identificação precoce de variantes genéticas não só refina o diagnóstico diferencial, como se afigura um pressuposto essencial para a otimização terapêutica.