

Deficiência de Alfa-1 Antitripsina: estado atual e desafios futuros

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

Raunak Mawani, Anita Pye, Alice M Turner.

Adv Ther. 2026 Apr;43(4):1408-1422. doi: 10.1007/s12325-026-03496-5. Epub 2026 Feb 12.

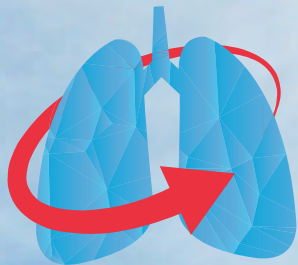
A Deficiência de Alfa-1 Antitripsina (DAAT) é uma doença genética frequentemente subdiagnosticada, associada a manifestações pulmonares e hepáticas potencialmente graves. No artigo “Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Landscape of Detection, Management, and Treatment”, Alice Turner apresenta uma revisão atualizada do estado da arte na deteção, monitorização e tratamento da doença, destacando tanto os avanços alcançados como as importantes lacunas que permanecem na abordagem terapêutica.

Atualmente, o tratamento da DAAT assenta numa estratégia multifacetada. As medidas não farmacológicas continuam a ser fundamentais, incluindo a cessação tabágica, vacinação adequada, reabilitação pulmonar e otimização dos fatores de risco ambientais. Estas intervenções demonstraram impacto significativo na progressão da doença e permanecem pilares indispensáveis do tratamento.

No que respeita à terapêutica farmacológica, os doentes com doença pulmonar obstrutiva beneficiam frequentemente das abordagens convencionais utilizadas na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), nomeadamente broncodilatadores de longa duração e corticosteroides inalados em casos selecionados. Contudo, estas terapêuticas atuam sobretudo no controlo sintomático e não interferem diretamente com o mecanismo fisiopatológico subjacente à deficiência proteica.

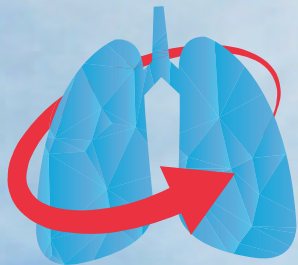
A terapêutica de reposição intravenosa com alfa-1 antitripsina continua a ser a única intervenção específica aprovada para a doença pulmonar associada à DAAT. Apesar do seu sólido fundamento biológico e da evidência de redução da perda de densidade pulmonar avaliada por tomografia computadorizada, persistem dúvidas relativamente ao seu impacto em desfechos clínicos mais relevantes, como mortalidade, frequência de exacerbações, qualidade de vida e declínio funcional respiratório. Acrescem ainda os elevados custos e a necessidade de administrações regulares, fatores que mantêm o debate sobre a sua relação custo-benefício.

Nos casos avançados, o transplante pulmonar ou hepático constitui uma opção terapêutica eficaz. Embora represente uma solução potencialmente transformadora para doentes selecionados, a sua aplicabilidade é limitada pela escassez de órgãos, morbilidade associada e necessidade de imunossupressão prolongada.



Um dos aspetos mais promissores abordados é o desenvolvimento de terapêuticas inovadoras dirigidas aos mecanismos moleculares da doença. Estratégias baseadas em RNA de interferência, oligonucleotídeos antisense, edição genética e terapias celulares procuram corrigir ou prevenir a produção da proteína anómala, particularmente relevante nas manifestações hepáticas da DAAT. Embora os resultados preliminares sejam encorajadores, a maioria destas abordagens permanece em fases de investigação clínica, sem evidência suficiente para aplicação rotineira.

Em síntese, o artigo evidencia que, apesar dos progressos significativos na compreensão da DAAT, persistem importantes incertezas relativamente à eficácia clínica das terapêuticas disponíveis. O futuro parece apontar para abordagens personalizadas e modificadoras da doença, mas são ainda necessários estudos robustos que permitam definir o verdadeiro impacto destas estratégias na evolução clínica e na qualidade de vida dos doentes.



Terapêutica de substituição com alfa 1 antitripsina – o fuel para caminhadas mais longas na deficiência severa?

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

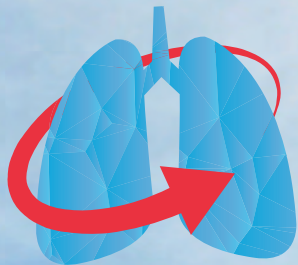
Alessandra Marchese, Annalisa Frizzelli, Alessandro De Simoni, Olha Bondarenko, Roberta Pisi, Agnese Aluia, Giovanna Pelà, Roberta Eufrazia Ledda, Gaetano Caramori, Alfredo Chetta, Marina Aiello.

Respir Care. 2026 May;71(5):496-500. doi: 10.1177/19433654251412331. Epub 2026 Jan 19.

O objetivo deste estudo realizado por um grupo de investigadores de Parma, Itália, foi verificar a eficácia clínica e funcional da terapêutica de substituição com alfa 1 antitripsina num grupo heterogéneo de doentes com deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) severa caracterizada por genótipos raros e comuns, avaliando o seu efeito em termos de função pulmonar, número de exacerbações, dispneia e capacidade de caminhar após o mínimo de 12 meses de tratamento. Foram incluídos 7 indivíduos com DAAT severa com os genótipos comuns PIZZ e PiSZ, assim como genótipos raros (PiZY, PiZQ_{Parma}, PiZI e Pi_{Mmaltom}M_{maltom}), com uma média de níveis de alfa 1 antitripsina de 35 ±22 mg/dL. Todos realizaram terapêutica semanalmente na dose de 60 mg/kg de alfa 1 proteinase purificada do plasma humano. Todos os doentes, exceto um, se encontravam sob terapêutica tripla para a DPOC. Nenhum doente se encontrava em programa de reabilitação respiratória.

Após um acompanhamento mínimo de um ano, os investigadores observaram melhorias estatisticamente significativas na capacidade de exercício, medida através da distância percorrida numa prova de marcha de seis minutos. Os resultados indicam também uma redução na frequência de exacerbações brônquicas e um alívio perceptível na sensação de dispneia, resultados estes com significado estatístico. Em relação à função pulmonar não se verificou uma alteração significativa após o período de tratamento dirigido. Os autores ressaltam que a pequena amostra do estudo requer cautela na generalização destas conclusões promissoras.

Apesar do reduzido número de participantes, este estudo contribui para reavivar a discussão acerca dos potenciais benefícios da terapêutica de substituição com alfa-1 antitripsina, particularmente no que respeita à melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional dos doentes. Pode argumentar-se que o contacto mais frequente destes indivíduos com os serviços de saúde, decorrente da própria administração da terapêutica, poderá ter influenciado alguns dos resultados observados. Adicionalmente, a ausência de um grupo de controlo impede uma avaliação mais rigorosa do impacto específico da intervenção. Assim, serão necessários estudos controlados, com maior dimensão amostral, para confirmar e clarificar estes resultados.



Para Além do Enfisema: O Papel das Bronquiectasias na Deficiência de Alfa-1 Antitripsina

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

Francesca Mandurino Mirizzi, Cristina Aljama, Pierachille Santus, Marco Mantero, Maja Omcikus, María Torres-Duran, Alice M Turner, Hanan Tanash, Carlota Rodríguez-García, Jens-Ulrik Stæhr Jensen, Angelo Guido Corsico, José Luis López-Campos, Kenneth R Chapman, Christian Clarenbach, Catarina Guimaraes, Eva Bartošovská, José María Hernández-Pérez, Marc Miravittles, Cristina Esquinas, Miriam Barrecheguren.

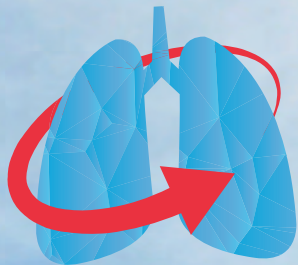
ERJ Open Res. 2026 Feb 9;12(1):00491-2025. doi: 10.1183/23120541.00491-2025. eCollection 2026 Jan.

Utilizando dados do registo internacional EARCO, os autores exploram a prevalência e as características das bronquiectasias em doentes com diferentes genótipos da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT), abordando uma manifestação frequentemente subvalorizada desta doença genética. Este artigo representa um contributo relevante para a compreensão da heterogeneidade clínica associada à deficiência grave da DAAT.

Tradicionalmente, a DAAT tem sido associada sobretudo ao desenvolvimento de enfisema pulmonar precoce e doença hepática. No entanto, a crescente evidência científica sugere que as bronquiectasias podem constituir uma componente importante do espectro clínico da doença. Este estudo reforça essa perspetiva ao demonstrar que uma proporção significativa dos doentes apresenta bronquiectasias, mesmo na ausência de enfisema marcado, sugerindo mecanismos fisiopatológicos mais complexos do que anteriormente reconhecido.

Um dos aspetos mais interessantes do trabalho é a análise comparativa entre diferentes genótipos de deficiência grave, permitindo compreender melhor a influência genética na expressão clínica da doença. Os resultados indicam que as bronquiectasias não são uma manifestação exclusiva dos doentes com genótipo PiZZ, mas podem também ocorrer noutras variantes graves, evidenciando a necessidade de uma vigilância clínica abrangente independentemente do perfil genético específico.

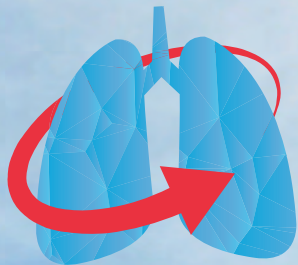
Um dos contributos mais relevantes deste estudo é a caracterização clínica dos doentes com bronquiectasias associadas à DAAT. Os autores verificaram que estes doentes eram, em média, mais idosos e apresentavam maior carga de sintomas respiratórios do que aqueles sem bronquiectasias. Além disso, observou-se uma maior frequência de exacerbações respiratórias, sugerindo um impacto clínico significativo desta alteração estrutural das vias aéreas. Do ponto de vista funcional, os doentes com bronquiectasias apresentavam uma função pulmonar mais comprometida, com valores inferiores de parâmetros espirométricos, refletindo maior gravidade da doença respiratória. Foi também identificada uma associação com maior prevalência de colonização ou infeções respiratórias recorrentes, reforçando a hipótese de um ciclo vicioso de inflamação, infeção e dano brônquico. Curiosamente, as bronquiectasias não se restringiam aos doentes com enfisema avançado nem a doentes com genótipo PiZZ.



A utilização do registo EARCO constitui uma das principais forças do estudo, uma vez que permite analisar uma população internacional numerosa e representativa. Esta abordagem aumenta a robustez dos resultados e favorece a sua aplicabilidade na prática clínica. Contudo, importa reconhecer algumas limitações inerentes ao desenho observacional do estudo, nomeadamente a possibilidade de heterogeneidade nos métodos de diagnóstico imagiológico e a ausência de dados longitudinais que permitam estabelecer relações causais ou avaliar a progressão das bronquiectasias ao longo do tempo.

Do ponto de vista clínico, os achados têm implicações importantes. A identificação precoce de bronquiectasias em doentes com DAAT poderá justificar uma avaliação imagiológica mais sistemática e estratégias terapêuticas direcionadas para a prevenção de infeções respiratórias recorrentes e da deterioração funcional pulmonar. Além disso, os resultados reforçam a necessidade de incluir as bronquiectasias nas futuras recomendações de avaliação e monitorização destes doentes.

Este estudo desafia a visão tradicional da DAAT como uma doença predominantemente enfisematosa, evidenciando a importância das bronquiectasias no seu espectro clínico. O reconhecimento desta associação poderá contribuir para uma abordagem mais abrangente e personalizada dos doentes, centrada não apenas na deficiência genética, mas também nas diferentes formas de expressão pulmonar da doença.



Qual o limiar ideal para decidir avançar na genotipagem na deficiência de alfa 1 antitripsina?

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

Jose Luis Lopez-Campos, Belén Muñoz-Sánchez, Alba Fernandez Boza, Esther Quintana-Gallego..

Pulmonology. 2026 Dec;32(1):2652160. doi: 10.1080/25310429.2026.2652160. Epub 2026 Mar 31.

Nas várias publicações sobre diagnóstico e rastreio na deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT) não se verifica consenso em relação ao valor sérico de alfa 1 antitripsina (AAT) que determina avançar para o estudo genético, verificando-se limiares entre os 100 mg/dL e os 120 mg/dL na maioria das publicações. A importância de definir um limiar de diagnóstico relaciona-se com o tipo de mutações a detetar e o seu significado clínico. Limiares mais baixos priorizam a deteção de genótipos de deficiência grave, mas ignoram muitos portadores, enquanto limiares mais elevados maximizam a deteção de portadores, o que facilita o rastreio familiar, embora aumentem a carga de trabalho e os custos clínicos.

Este estudo foi realizado a partir dos dados do Andalusian Valuable and Transdisciplinary AATD Registry (AVATAR), um registo prospetivo e um estudo de coorte observacional realizado na Andaluzia, Espanha. Foi avaliada a presença de mutações através do teste de genotipagem de AAT Progenika, utilizando os cut-offs de 90, 100, 110, 116 e 120 mg/dL. A amostra incluiu 492 indivíduos, 53 % do sexo masculino, dos quais 65 % eram portadores de pelo menos uma mutação genética associada a DAAT. Os genótipos mais frequentes foram PI*MS (29,7 %) e PI*MZ (18,1 %). No limiar mais baixo (90 mg/dL), em 52,5 % dos indivíduos acima deste valor foram detetadas mutações, incluindo 10 % com genótipos potencialmente graves (como PI*MZ, PI*M/Mmalton e PI*ZI). No entanto, não foram encontrados casos de PI*ZZ ou PI*SZ acima de qualquer um dos limiares testados.

Um rastreio eficaz tem implicações clínicas importantes, uma vez que facilita a deteção precoce e a implementação de medidas preventivas nomeadamente em relação a exposições nocivas e, quando apropriado, o início de terapêuticas específicas para corrigir o défice ou tratar doença associada. Por outro lado, aumenta os custos assim como a carga psicológica associada ao conhecimento sobre ser portador de uma mutação que pode predispor a doença.

Este estudo demonstra que a seleção do limiar de AAT sérica influencia diretamente a capacidade de diagnóstico, e os clínicos devem ajustar o mesmo de acordo com o objetivo, seja este clínico ou de rastreio.