



## Protocolo de Atenção à Saúde

# Tratamento dos Portadores de Enfisema Pulmonar por Deficiência de Alfa-1-Antitripsina

**Área(s):** Referência Técnica Distrital de Pneumologia

Portaria SES/DF nº 1045 de 20.12.2019, publicada no DODF nº 247 de 30.12.2019

## 1- Metodologia de Busca da Literatura

### 1.1 Bases de dados consultadas

Medline e Pubmed, priorizando sempre a melhor evidência disponível.

### 1.2 Palavra(s) chaves(s)

Deficiência, alfa-1- antitripsina, fenótipo, enfisema, tratamento e reposição.

### 1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Referências bibliográficas de 1985 a 2017, com 16 artigos considerados relevantes e utilizados..

## 2- Introdução

A Alfa-1-Antitripsina (AAT) é uma glicoproteína codificada no gene SERPINA1, locus Pi, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q31-32). Faz parte da superfamília dos inibidores de proteases serinas, e sua principal função é inibir uma série de enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofílica e a protease-3. Apesar da nomenclatura, a AAT tem efeito inibitório maior sobre a elastase neutrofílica do que sobre a tripsina<sup>1,2</sup>.

A deficiência de AAT é um distúrbio genético de herança autossômica codominante, com mais de 100 alelos identificados, dos quais cerca de 30 podem ter implicações clínicas<sup>3</sup>.

As variantes são nomeadas com letras do alfabeto, conforme o sistema *protease inhibitor* (Pi, inibidor de protease), de acordo com a velocidade de migração da molécula em um gradiente de pH isoelétrico<sup>1</sup>. De acordo com os níveis séricos de AAT e a função molecular, as variantes são classificadas em quatro grupos<sup>4</sup>, a saber:

1. Normal (nível sérico e função normais): alelos M;
2. Deficiente (nível sérico reduzido para menos de um terço dos valores normais): alelo Z (que é o mais frequentemente relacionado à doença pulmonar), variante S e variantes mais raras;
3. Nulo (nível sérico de AAT indetectável): alelos QO;
4. Disfuncional (nível sérico normal, mas com função reduzida): alelos F e Pittsburgh (entre outros).

Dentre todas as variantes relacionadas à doença clínica, a mutação Z é a mais comum (cerca de 95% dos casos) e deriva da substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 342 do gene SERPINA1<sup>1</sup>.

A incidência da deficiência de AAT é de 1 / 2.000-5.000 nascidos vivos; a análise de um banco de dados de 4,4 bilhões de pessoas de 58 países estimou que 116 milhões têm o fenótipo MS ou MZ e que 3,4 milhões têm o fenótipo SS, SZ ou ZZ<sup>2,5</sup>.

Estudo recente<sup>6</sup> mostrou que a prevalência global da deficiência de AAT em pacientes com DPOC no Brasil foi de 2,8% e a prevalência do genótipo PiZZ (deficiência grave de AAT) foi de 0,8%, semelhantes às encontradas na maioria dos países, não obstante a diversidade racial da população brasileira.

Indivíduos com deficiência da AAT (aqueles com níveis séricos < 11 micromol/litro, que corresponde a 50 a 80 mg/dL nos testes comercialmente disponíveis) têm maior risco de desenvolver manifestações clínicas diversas tais como enfisema pulmonar, cirrose hepática, paniculite, e vasculite com anticorpo anticitoplasma de neutrófilos do tipo C (Anca-c) positivo (granulomatose de Wegener). Estimativas sugerem que 75 a 85% dos indivíduos com deficiência severa da AAT desenvolverão enfisema pulmonar<sup>7</sup>.

Tem-se atribuído o enfisema pulmonar relacionado à deficiência de AAT ao desequilíbrio na relação funcional protease-antiprotease, haja vista que níveis séricos reduzidos de AAT (ou moléculas disfuncionais) são insuficientes para proteger os pulmões da ação elastolítica da elastase neutrofílica e de outras agressões<sup>8</sup>. Portanto, a lesão resultante seria consequência do aumento dos fatores agressores (tabagismo, infecções, eventualmente fatores ocupacionais) e/ou da redução dos mecanismos protetores (notadamente os níveis séricos de AAT), com desvio no equilíbrio em favor da ocorrência de dano pulmonar acelerado<sup>2</sup>.

A apresentação clínica habitual é semelhante a da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) relacionada ao tabagismo. Os sintomas mais prevalentes<sup>9</sup> são dispneia aos esforços (84% dos pacientes), sibilância relacionada a infecções respiratórias (76%), sibilância na ausência de infecções (65%), expectoração (50%) e tosse crônica (42%). Um quadro compatível com bronquite crônica (tosse produtiva por 3 meses em 2 anos consecutivos) ocorre em até 40% dos pacientes<sup>4</sup>. A doença pulmonar na deficiência de AAT diferencia-se clinicamente da DPOC de origem tabagística por ter início mais precoce (quarta ou quinta década de vida *versus* sexta ou sétima década de vida) e por ser desproporcional à carga tabágica<sup>10</sup>. Aos 40 anos, cerca de 60% dos indivíduos não tabagistas com fenótipo PiZZ são sintomáticos; 10 anos mais tarde, 90% deles já apresentam manifestações. Nos tabagistas, os sintomas surgem ainda mais precocemente, cerca de 10 anos mais cedo. Exacerbações da doença respiratória acometem até 50% dos pacientes, sendo mais frequentes naqueles com bronquite crônica<sup>11</sup>.

Em relação à doença hepática, a deficiência de AAT tem sido associada à colestase neonatal e à cirrose de desenvolvimento precoce, que pode progredir para carcinoma hepatocelular<sup>12</sup>.

Em relação aos dados de função pulmonar, um estudo observou taxa de declínio do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) variando de 41-109 mL/ano em pacientes que apresentavam manifestações clínicas<sup>13</sup>; esse intervalo, entretanto, pode ser tão amplo quanto 31-317 mL/ano, dependendo da exposição a fatores de risco e dos sintomas respiratórios<sup>11</sup>. Os fatores de risco para progressão mais rápida foram tabagismo, sexo masculino, idade entre 30 e 44 anos, VEF1 entre 35-79% do previsto, responsividade ao broncodilatador e níveis séricos de AAT reduzidos<sup>13</sup>.

Entre os pacientes do registro norte-americano de AAT, a mortalidade em 5 anos foi de 19%. A insuficiência respiratória foi a causa de morte em 72% dos casos, enquanto a cirrose hepática foi a causa de morte em cerca de 10% deles. Fatores de risco para uma maior mortalidade foram idade avançada, baixa escolaridade, baixo VEF1, transplante pulmonar e ausência de terapia de reposição<sup>13</sup>; a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) do tórax, entretanto, tem-se mostrado o melhor preditor de mortalidade em pacientes com deficiência de AAT, superando até mesmo os parâmetros de função pulmonar<sup>14</sup>.

Os portadores de DPOC secundária à deficiência de AAT devem receber tratamento usual conforme as principais diretrizes vigentes, incluindo fármacos broncodilatadores, corticosteróides inalatórios (quando indicados), reabilitação pulmonar e tratamento precoce e adequado de exacerbações<sup>15</sup>.

Segundo uma recente revisão sistemática<sup>16</sup>, a reposição intravenosa da alfa-1-antitripsina nos casos de deficiência grave, permanece como única terapia específica para a

condição e há evidência que tal conduta reduz a velocidade de progressão do enfisema pulmonar, determinada através de exames de TCAR do tórax.

### **3- Justificativa**

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com enfisema pulmonar por deficiência de alfa-1 antitripsina e uso racional do tratamento medicamentoso

### **4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)**

J44.8 – Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

J43.1 – Enfisema panlobular

J43.8 – Outras formas de enfisema

### **5- Diagnóstico Clínico ou Situacional**

O diagnóstico engloba variáveis clínicas, radiológicas, funcionais pulmonares e laboratoriais, com a dosagem do nível sérico da enzima alfa-1-antitripsina, fenotipagem e genotipagem para alfa-1-antitripsina, realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou análise de curva de fusão.

A suspeita clínica e a consequente dosagem inicial do nível sérico se dão diante de um paciente que apresente um ou mais dos critérios abaixo:

- Enfisema de início precoce (menos de 45 anos);
- Enfisema na ausência de exposição a fatores de risco conhecidos (tabagismo, fatores ocupacionais);
- Enfisema predominantemente basal visto na TCAR de tórax;
- Caso de deficiência de alfa-1-antitripsina confirmado na família;
- História familiar de enfisema, dispneia e tosse, bronquiectasias, doença hepática ou paniculite;
- Pacientes com “asma” cuja espirometria não normaliza (mostrando distúrbio ventilatório obstrutivo fixo) apesar de tratamento adequado;
- Adultos com bronquiectasias sem causa definida;
- Doença hepática sem causa definida;
- Paniculite necrosante;
- Vasculite relacionada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos;
- Confirmação de ausência de banda alfa-1 em eletroforese de proteínas séricas.
- Exames necessários para confirmação diagnóstica:

Exames necessários para confirmação diagnóstica

1. Espirometria (obrigatório)
2. Radiografia de tórax (obrigatória)

3. TCAR de tórax (obrigatório)
4. DLCO – difusão de monóxido de carbono (opcional)
5. Dosagem de alfa-1 antitripsina (obrigatório)
6. Fenotipagem (obrigatório)
7. Genotipagem (opcional – casos especiais)

## **6- Critérios de Inclusão**

Os principais critérios de inclusão de pacientes neste protocolo de tratamento são pacientes adultos, maiores que 18 anos, com a deficiência da alfa-1-antitripsina, o fenótipo compatível (PiZZ ou variantes raras), enfisema pulmonar demonstrado e abstinência ao tabagismo por pelo menos 6 meses.

Exames necessários para avaliação inicial que permitirá a reposição:

- Dosagem sérica de IgA;
- Sorologias de Hepatites B e C;
- Sorologia de HIV.

## **7- Critérios de Exclusão**

Os principais critérios de exclusão para a reposição enzimática em pacientes com a deficiência de alfa-1- antitripsina para este protocolo são:

- idade < 18 anos;
- não preenchimento dos critérios listados no item acima;
- hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento em questão;
- não poder receber a infusão do medicamento no ambulatório de referência, pois o mesmo tem critérios de armazenamento e transporte rigorosos, pela temperatura na qual deve permanecer além de precisar de suporte de urgência se houver alguma intercorrência;
- indivíduos com deficiência de IgA seletiva com anticorpos demonstráveis ou indivíduos com um histórico de sensibilidade a proteínas plasmáticas não devem receber a reposição enzimática, já que esses indivíduos podem demonstrar reações severas ou mesmo anafilaxia à IgA, que pode estar presente.

## **8- Conduta**

### **Ambulatório de Referência na Doença:**

O Serviço de Doenças Torácicas do HRAN tem estrutura física específica e equipe multidisciplinar treinada. O ambulatório de referência fica próximo a Unidade de Emergência, que é uma das exigências para aplicação da alfa-1-antitripsina, sob a responsabilidade da Referência Técnica Assistencial da Unidade, com o suporte de um médico e uma técnica em enfermagem para a administração da medicação aos pacientes agendados no período e

consultas médicas de rotina são realizadas trimestralmente ou de acordo com a necessidade do paciente.

### **8.1 Conduta Preventiva**

.Não se aplica

### **8.2 Tratamento Não Farmacológico**

....

### **8.3 Tratamento Farmacológico**

O tratamento específico atualmente disponível para a doença pulmonar secundária à deficiência de A1AT consiste em infusão intravenosa periódica de concentrados da proteína purificados a partir de plasma humano; tal reposição visa elevar os níveis séricos de A1AT e, assim, reconstituir a defesa pulmonar contra a elastólise tecidual.

Estão comercialmente disponíveis diferentes formulações para uso clínico que diferem entre si quanto ao método de purificação utilizado. Estudos comparativos mostraram variados graus de pureza e de atividade *in vitro*. Contudo, as implicações clínicas dessas diferenças não estão estabelecidas

Pontos importantes a serem considerados com relação à terapia de reposição são a eficácia em atingir determinados desfechos (como manutenção de níveis séricos suficientes, retardo do declínio da função pulmonar e melhora na sobrevida), a segurança e o custo- efetividade.

Pontos importantes sobre a reposição de AAT:

- a) Será realizado em todos os pacientes que tenham necessidade de reposição da enzima AAT, por não terem quantidades protetoras da enzima e desenvolveram enfisema devido à carência da mesma.
- b) Será exigida fenotipagem de todos os pacientes que receberão terapia de reposição de AAT. Os pacientes com fenotipagem PiZZ, Nulo ou variantes raras, com comprovação de enfisema podem iniciar reposição de A1AT.
- c) A reposição de A1AT será realizada exclusivamente na Unidade de Doenças Torácicas do HRAN, sobre supervisão de equipe treinada, pois não existe necessidade de mais de um centro pela baixa incidência/prevalência da doença.
- d) O principal objetivo da reposição é manter o nível de A1AT acima do nível protetor, sendo o ponto de corte a ser alcançado de no mínimo 50mg/dl (nefelometria), porém a dosagem não será realizada de rotina para a monitorização do tratamento, pois não há recomendação para isto na literatura médica atual.

- e) As aplicações serão realizadas de 7 em 7 dias, seguindo as recomendações da literatura médica atual.
- f) Está claro, na literatura, que a reposição da A1AT, em pacientes que desenvolvem enfisema, interfere na queda da função pulmonar e na mortalidade, com clara significância estatística.
- g) A reposição de A1AT, também, tem efeitos benéficos sobre indicadores da inflamação brônquica.
- h) A reposição de A1AT tem-se mostrado bem tolerada. Os efeitos colaterais da infusão, como cefaleia, tontura, náuseas e dispneia, são, em sua maioria, leves ou moderados. Além disso, a frequência com que esses efeitos ocorrem é bastante baixa. Em pacientes do registro americano de A1AT, estimou-se a ocorrência de 0,033 eventos adversos por paciente/mês, ou cerca de 2 eventos para cada paciente a cada 5 anos de tratamento. Não se observaram contaminações pelo vírus da hepatite B ou HIV, no entanto, recomenda-se que títulos basais, de HIV e Hepatite B, anteriores ao início da terapia de reposição com a A1AT sejam obtidos. Os pacientes que não possuem anticorpos anti-HBV devem ser previamente vacinados antes de iniciar sua reposição.
- i) Critérios mínimos para reposição da A1AT já foram descritos anteriormente, no item critérios de inclusão.
- j) Nos pacientes com deficiência de A1AT que se submeteram a transplante pulmonar, está indicada a reposição de A1AT.
- k) A A1AT que tiver registro na ANVISA e menor preço é a que deve ser comprada. Não existe diferença terapêutica entre as enzimas autorizadas pela ANVISA.
- l) É necessário levar-se em consideração que a terapia de reposição representa a única opção de tratamento específico disponível para esses pacientes.
- m) Todos os pacientes submetidos à reposição de A1AT, na SES-DF, terão acompanhamento ambulatorial no mínimo de 3 em 3 meses, com teste de função pulmonar no mínimo de 6 em 6 meses. O acompanhamento será realizado no ambulatório especializado no HRAN.
- n) Os materiais utilizados para a administração intravenosa da medicação em questão são:
  - 1. luvas de procedimento;
  - 2. gaze;
  - 3. algodão embebido em álcool;
  - 4. agulhas calibres 10 x 4,5 mm, 30 x 8 mm e 30 x 10mm;

5. seringas de 5 e 20 ml;
6. jelco calibres 24;
7. equipo de microgotas para soro;
8. esparadrapo.

### **8.3.1 Fármaco(s)**

ALFA 1 ANTITRIPSINA 1000 MG INJETÁVEL, padronizada para Atendimento Hospitalar (uso restrito)

### **8.3.2 Esquema de Administração**

A dose é 60 mg por kg de peso corpóreo, administrada como uma infusão intravenosa uma vez por semana em uma taxa que não exceda 0,2 mL/kg de peso corpóreo por minuto, o que leva aproximadamente 15 minutos para ser administrada. Não deve ser administrada por via intramuscular

### **8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção**

Em se tratando de doença genética hereditária, há necessidade de reposição em caráter vitalício da medicação, sem interrupção da mesma, pois o nível sérico da enzima é dependente da dose aplicada.

A interrupção do tratamento poderá ocorrer nos seguintes casos:

- Paciente não possa mais ter frequência regular ao ambulatório de referência para receber a infusão da medicação, conforme o esquema proposto;
- Reação adversa com repercussões graves ou sinais de reação de hipersensibilidade;
- Paciente inicie ou volte o hábito do tabagismo.

## **9- Benefícios Esperados**

A terapia de reposição da A1AT é uma esperança para esses pacientes, tanto no retardo do declínio da função pulmonar quanto na melhora de qualidade de vida, com aumento da expectativa de vida.

## **10- Monitorização**

O acompanhamento clínico e de função pulmonar (espirometria), realizados no HRAN, será com intervalos de 3 meses, ou a qualquer tempo se houver necessidade.

Exames de imagem serão realizados apenas se houver suspeita de piora da doença ou outra condição associada que justifique a realização dos mesmos.

Não existe recomendação na literatura para a realização periódica de dosagem



sérica da alfa-1-antitripsina para acompanhamento da sua reposição.

#### **11- Acompanhamento Pós-tratamento**

Diante de reposição vitalícia, o acompanhamento será contínuo, até o êxito letal dos pacientes e nos mesmos termos descritos no item 10.

#### **12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER**

A indicação da reposição enzimática é feita pelo médico especialista (Pneumologista), estando de acordo com todo o protocolo descrito acima e *guidelines* mundiais.

#### **13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor**

Avaliação dos relatórios anuais encaminhados pelo ambulatório de referência à Referência Técnica Distrital de Pneumologia, informando dados clínicos e estatísticos do acompanhamento dos pacientes atendidos, com relação à melhora funcional, número de internações e impacto na qualidade de vida

#### **14- Referências Bibliográficas**

- 1- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)- antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004;59(3):259-64
- 2- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005;365(9478):2225- 36.
- 3- Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1- antitrypsin deficiency. Thorax. 2004;59(10):904-9.
- 4- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.
- 5- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. Chest. 2002;122(5):1818-29.
- 6- Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil. J Bras Pneumol. 2016;42(5):311-316.
- 7- Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. Semin Respir Crit Care Med. 2005 Apr;26(2):154-66.
- 8- Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. Am Rev Respir Dis. 1985;132(2):417-33.
- 9- McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Chest. 1997;111(2):394-403.

- 10- Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441-5.
- 11- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. [Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency][Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
- 12- Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax*. 1998;53(6):501-5.
- 13- Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):49-59.
- 14- Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58(12):1020-6.
  
- 15- Camelier, AA, Winter, DH, Jardim, JR, Barboza, CEG, Cukier, A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(7), 514-527.
- 16- Edgar et al. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *International Journal of COPD* 2017;12 1295–1308.
- 17- Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 31. Exames diagnósticos para deficiência de alfa-1 antitripsina.