

# BMJ Best Practice

## Deficiência de alfa 1-antitripsina

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Mar 20, 2024

# Índice

<b>Visão geral</b>	<b>3</b>
Resumo	3
Definição	3
<b>Teoria</b>	<b>4</b>
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Caso clínico	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Abordagem	8
História e exame físico	14
Fatores de risco	15
Investigações	16
Diagnósticos diferenciais	20
<b>Tratamento</b>	<b>22</b>
Abordagem	22
Visão geral do algoritmo de tratamento	25
Algoritmo de tratamento	26
Novidades	30
Prevenção primária	31
Discussões com os pacientes	31
<b>Acompanhamento</b>	<b>32</b>
Monitoramento	32
Complicações	33
Prognóstico	33
<b>Diretrizes</b>	<b>35</b>
Diretrizes diagnósticas	35
Diretrizes de tratamento	36
<b>Referências</b>	<b>39</b>
<b>Imagens</b>	<b>50</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>53</b>

## Resumo

A deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é um distúrbio genético com padrão de herança autossômico e expressão codominante de alelos.

Mutações no alelo fazem com que a atividade da alfa 1-antitripsina, a enzima responsável por neutralizar a elastase neutrofílica, seja ineficaz.

As manifestações pulmonares e hepáticas incluem enfisema, DPOC, bronquiectasia e cirrose.

A granulomatose com poliangiite (conhecida anteriormente como granulomatose de Wegener) e a paniculite necrosante não são complicações frequentes, mas podem exigir o diagnóstico.

Os níveis de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática, a fenotipagem da proteína (chamada tipagem PI) e a genotipagem podem ser necessários para o diagnóstico. Alelos raros podem precisar de sequenciamento do gene.

A terapia intravenosa de aumento de AAT beneficia alguns pacientes.

## Definição

A deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é um distúrbio genético autossômico codominante (ou seja, um alelo é herdado de cada progenitor e cada alelo é igualmente expresso). Ela resulta de mutações alélicas no gene SERPINA1 no locus do inibidor da protease (IP).

O locus do IP é altamente polimórfico. Diferentes variantes de proteína têm cargas diferentes, devido a alterações em aminoácidos. A carga afeta a velocidade de migração da proteína na eletroforese de proteínas séricas.[1] Os alelos recebem uma letra de A a Z, dependendo de sua velocidade relativa de migração, sendo A o mais rápido e Z o mais lento. O alelo mais comumente associado à deficiência clínica de AAT é o alelo Z. O padrão de migração de proteínas observado na eletroforese de proteínas séricas é chamado de fenótipo do PI, escrito na forma PI\*[alelo A] [alelo B].[2]

Mutações no alelo PI\* fazem com que a atividade do inibidor específico da protease AAT seja ineficaz. A AAT é a enzima responsável por neutralizar a elastase neutrofílica e prevenir danos inflamatórios ao tecido pulmonar.[3] [4] As variantes da enzima também podem polimerizar e acumular-se no fígado, resultando em insuficiência hepática em alguns pacientes.

A AAT também é conhecida como inibidor da alfa 1-proteinase.

## Epidemiologia

A deficiência de AAT é frequentemente pouco reconhecida pelos médicos. Rastreamentos diretos em bases populacionais estimaram que a prevalência do fenótipo PI\*ZZ nos EUA é de 1 em 4455 indivíduos.[12] O maior estudo prospectivo de rastreamento de neonatos foi realizado na Suécia e relatou uma prevalência do fenótipo PI\*Z de 1 em 1639 indivíduos.[13] Uma pesquisa genética indireta nos EUA determinou a frequência do alelo Z e estimou que 59,047 indivíduos carreguem o genótipo.[14]

Embora os dois alelos mais associados à doença (S e Z) tenham sido documentados em todos os grupos raciais, as pessoas com ancestralidade norte-europeia carregam as maiores frequências desses alelos.[2] [15] A frequência do alelo Z é maior (20-40 por 1000) no noroeste da Europa e diminui em direção ao leste do continente.[16] A prevalência do fenótipo PI\*ZZ em indivíduos com DPOC é de 1 a cada 408 indivíduos no norte da Europa e de 1 a cada 944 indivíduos na Europa Ocidental.[17]

Um estudo de frequência de alelos autorrelatada usando testes diretos ao consumidor investigou a frequência dos alelos S e Z em quase 200,000 indivíduos. O estudo demonstrou uma frequência de alelos de 15.1% para PI\*S e de 6.5% para PI\*Z. O genótipo PI\*ZZ estava presente em 0.63% dos participantes, metade dos quais foi diagnosticada com deficiência de AAT.[18]

Evidências limitadas sugerem que a doença pulmonar sintomática seja mais prevalente em homens PI\*ZZ que em mulheres PI\*ZZ. No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[19] [20] [21] [22] A idade média de manifestação de doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT é tipicamente entre 32 e 41 anos.[23]

O envolvimento hepático pode ser evidente em neonatos, sendo a segunda causa mais comum de transplante de fígado em crianças.[13] [24] A mortalidade é alta em neonatos com doença hepática grave, e pode ocorrer morte na primeira década de vida.[25] A doença hepática também é a manifestação mais comum em idosos não fumantes com deficiência de AAT que não apresentam sintomas pulmonares.[26] A fibrose hepática foi detectada em 20% a 36% dos adultos assintomáticos com deficiência de AAT de PI\*ZZ, enquanto a prevalência relatada de cirrose varia de 2% a 43%. [5] [27] [28]

## Etiologia

A deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é causada por redução dos níveis de AAT plasmática circulante, decorrente da herança dos alelos variantes do gene SERPINA1.[29] O padrão de herança é autossômico, e a expressão dos alelos é codominante. Isso significa que todos os indivíduos têm dois alelos AAT, e a expressão de ambos que contribui para a variância fenotípica. Especificar o genótipo pelo formato PI\*[alelo A][alelo B] garante maior precisão quando se faz referência à condição de pacientes específicos.[4]

A inflamação pulmonar na deficiência de AAT é exacerbada pelo tabagismo, que desencadeia a degradação da matriz extracelular por elastases secretadas por neutrófilos na ausência de um contrabalanço pelas antiproteases. A caracterização da inflamação em camundongos transgênicos e em pulmões humanos explantados demonstrou que os polímeros do fenótipo ZZ invocam uma resposta pró-inflamatória, o que sugere que alterações enfisematosas na deficiência de AAT são causadas por mais que um mero desequilíbrio entre a AAT e as elastases.[30]

O efeito do tabagismo em indivíduos heterozigóticos AAT foi quantificado em um estudo conduzido em famílias no qual a função pulmonar de indivíduos PI\*MZ foi comparada à de indivíduos PI\*MM. Não houve diferença na função pulmonar (% de volume expiratório forçado no primeiro segundo [VEF1] predito,

razão VEF1/capacidade vital forçada [CVF]) entre indivíduos PI\*MM e PI\*MZ que nunca fumaram. Entre aqueles que já fumaram, a função pulmonar foi significativamente pior em indivíduos PI\*MZ (razão VEF1/CVF 0.71 versus 0.77,  $p=0.001$ ; % de VEF1 predito: 84.6 versus 96.4,  $p=0.0006$ ). Esses dados sugerem uma influência importante do tabagismo na função pulmonar em indivíduos heterozigóticos.[31] Em dois grandes coortes realizados com pacientes com DPOC, os indivíduos com o fenótipo PI\*MM tiveram volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) mais altos que os com fenótipo PI\*MZ. Além disso, entre aqueles com baixa exposição ao tabagismo (<20 maços-ano), os indivíduos PI\*MZ tiveram enfisema mais grave no exame por tomografia computadorizada (TC) que indivíduos PI\*MM.[32]

Há dados limitados sobre o tabagismo de produtos sem tabaco e de cigarros eletrônicos na função pulmonar de indivíduos com deficiência de AAT, mas, devido ao mecanismo de desequilíbrio da inflamação causada pelo tabagismo, presume-se que tenham o mesmo risco para indivíduos PI\*MZ e PI\*ZZ.

## Fisiopatologia

A deficiência de AAT resulta de mutações alélicas no gene SERPINA1 no locus do inibidor da protease (IP). As mutações de alelos causam atividade ineficaz do inibidor da protease da alfa 1-antitripsina. O mecanismo que reduz os níveis de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática depende da mutação específica do alelo do inibidor da protease.

O alelo Z é caracterizado por uma mutação pontual que causa polimerização da proteína em folha-beta e subsequente agregação no fígado, no qual a maior parte das enzimas é produzida.[33] Em alelos de deficiência grave (incluindo o alelo Z e os raros alelos Siiyama e Mmalton), aproximadamente 70% da AAT mutante é degradada dentro dos hepatócitos, 15% é secretada e 15% forma polímeros ordenados.[29] A retenção de polímeros no fígado pode causar icterícia, hepatite, cirrose e, em casos graves, carcinoma hepatocelular e morte na primeira década de vida.

A não secreção de AAT funcional na circulação também reduz a quantidade de AAT disponível para a atividade de proteases no pulmão, causando dano pulmonar sem oposição decorrente da elastase neutrofílica e outras metaloproteinases da matriz.[34] [35] [36]

O alelo S (o outro alelo anormal comum) também ocorre por uma mutação pontual, mas a patogênese resulta no processamento pós-translacional insuficiente, o que resulta em proteólise intracelular e níveis plasmáticos circulantes reduzidos.[4]

Níveis séricos reduzidos, por qualquer mecanismo, fazem com que as respostas inflamatórias dentro do pulmão sejam menos controladas, o que aumenta a suscetibilidade a infecções e a danos estruturais.[29] Isso costuma ser iniciado com o tabagismo e envolve a degradação da matriz extracelular do pulmão por elastases secretadas por neutrófilos na ausência de um contrabalanço pelas antiproteases. Como resultado, há alterações enfisematosas.

## Classificação

### Nível da enzima funcional alfa 1-antitripsina (AAT)

O nível sérico de AAT medido usando o padrão purificado desenvolvido pelo National Institutes of Health dos EUA (o método de teste mais comum nos EUA) é classificado da maneira a seguir:[5] [6]

- Normal: níveis normais de AAT plasmática circulante (>20 micromoles/L).
- Deficiência: AAT plasmática circulante reduzida (<20 micromoles/L).
- Nulo: AAT plasmática circulante não detectável.
- Disfuncional: níveis normais de AAT plasmática circulante, mas a atividade da enzima é reduzida.
- Limiar de proteção: considera-se que níveis de AAT <11 micromoles/L ofereçam proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.

O valor exato do limite varia de acordo com o método de teste e a orientação regional; as diretrizes regionais adequadas devem ser consultadas para interpretação dos níveis séricos de AAT.[5] [7] [8] [9]

## Designação alfabética dos alelos[4] [10]

Todos os indivíduos têm dois alelos para a AAT. Cada alelo, normal ou anormal, é designado por uma letra de A a Z. A letra atribuída a cada alelo é uma indicação da taxa de migração no gel de eletroforese em relação aos outros >120 alelos conhecidos da AAT. A letra "A" representa a variante de movimento mais rápido no gel de eletroforese, e a letra "Z" representa a variante mais lenta. Especificar o fenótipo pelo formato PI\*[alelo A][alelo B] garante maior precisão quando se faz referência à condição de pacientes específicos.

O alelo normal é designado 'M'. Assim, duas cópias normais seriam MM. Um exemplo de fenótipo portador seria PI\*MZ, e um exemplo de paciente com deficiência de AAT seria PI\*ZZ.

Em razão do grande número de alelos possíveis, há centenas de possíveis genótipos e fenótipos. O alelo mais comumente associado à deficiência clínica de AAT é o alelo Z. O alelo S é outra variante comum que resulta em expressão reduzida de AAT funcional, embora não tão grave quanto com o alelo Z.

### Deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) clínica

Qualquer combinação de alelos cuja expressão resulte em níveis de AAT abaixo do limiar protetor no pulmão tem maior probabilidade de contribuir para doenças pulmonares. O fenótipo PI\*ZZ é uma manifestação específica conhecida por causar doença pulmonar. Porém, fenótipos intermediários também predisõem à doença. Por exemplo, indivíduos PI\*MZ têm um alelo com expressão normal de AAT, mas um alelo que resulta em uma quantidade significativamente reduzida de proteína funcional. A natureza codominante dos alelos da AAT significa que o fenótipo resultante fica entre o esperado em um paciente com níveis normais de AAT e o esperado em um paciente com deficiência grave de AAT, como se observa com o genótipo PI\*ZZ. O alelo Z também é a causa da doença hepática na deficiência de AAT (em função do acúmulo de proteína variante). Há poucas evidências que sustentam a contribuição de outras proteínas AAT variantes para a doença hepática, exceto para as raras mutações Mmalton e Siiyama.[11]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 39 anos de idade apresenta-se pela terceira vez em 2 anos (em cada ocasião para um médico diferente) para avaliação de tosse produtiva intermitente e crescente dispneia ao esforço. Ele tem história de tabagismo de 15 maços-ano, relata uma expectoração ocasional grossa e amarela e diz ter dificuldades para manter o fôlego quando brinca com seus filhos. Sua história médica revela asma leve intermitente, controlada com um inalador de salbutamol. Os sintomas persistiram apesar do abandono do tabagismo, e as exacerbações da asma ficaram mais frequentes, com alguns ataques sem resposta

ao salbutamol. O exame físico revela um homem de aparência saudável no geral. Durante o exame físico, ele apresenta tosse, com subsequente sibilância na ausculta e uma fase expiratória prolongada. O exame cardíaco é normal. A espirometria demonstra volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) de 40% de seu valor predito.

## Outras apresentações

Os pacientes com manifestações pulmonares também podem se apresentar com fadiga, constrição torácica e/ou intolerância a exercícios. Os pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com icterícia, esclerótica icterícia, testes da função hepática anormais, fadiga, asterixis (flapping), encefalopatia hepática, sangramento/hematomas e/ou varizes esofágicas. O carcinoma hepatocelular se apresenta com uma piora da função hepática, exames de imagem do fígado anormais, níveis crescentes de alfa-fetoproteína detectados no soro e, por vezes, dor.

## Abordagem

As maiores manifestações de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) são hepáticas e pulmonares.

- As manifestações mais comuns são o enfisema panacinar e a doença pulmonar obstrutiva associada.[37] [38] Evidências sugerem que quase 60% dos pacientes desenvolvem doença pulmonar grave.[23]
- Podem ocorrer bronquiectasias. Até 95% dos pacientes com deficiência de AAT de PI\*ZZ apresentam evidências radiológicas de bronquiectasia (mas a deficiência de AAT de PI\*ZZ foi encontrada em <1% dos pacientes com bronquiectasia).[39]
- A doença hepática costuma apresentar-se, inicialmente, como hepatite e icterícia, embora a doença grave possa evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O envolvimento hepático também pode ser observado em neonatos com deficiência de AAT.[8] [37]
- A granulomatose com poliangiite e a paniculite necrosante são complicações pouco comuns.

As evidências sugerem que a deficiência de AAT pode ser pouco reconhecida por médicos como uma causa de doença pulmonar e hepática.[40] Outras evidências demonstram uma diferença de tempo significativa entre o início da doença clínica e o diagnóstico, com avaliação por vários médicos nesse meio tempo.[41]

As diretrizes recomendam uma alta suspeita clínica e a medição quantitativa de AAT nos seguintes cenários:[5] [37] [42] [43]

- Obstrução do fluxo aéreo parcialmente reversível ou irreversível com broncodilatadores
- Todos os pacientes com DPOC[7] [44]
- Todos os pacientes com asma de início na fase adulta[7]
- História familiar ou pessoal de vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) (a granulomatose com poliangiite é uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT)
- Doença hepática de etiologia desconhecida
- Bronquiectasia de etiologia desconhecida, principalmente quando coexistente com enfisema panacinar[37] [39]
- Paniculite de etiologia desconhecida (a paniculite necrosante é uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT)
- Adolescentes e adultos com um irmão que seja homocigoto para AAT
- Pessoas assintomáticas com disfunção pulmonar obstrutiva persistente que relatam tabagismo ou exposição ocupacional.

## Fatores históricos

Os sintomas manifestos de doenças pulmonares são inespecíficos e podem incluir dispneia, dispneia durante o esforço físico, fadiga, sibilância, tosse e/ou constrição torácica.

Os sintomas manifestos de doenças hepáticas são inespecíficos e podem incluir amarelamento da pele, fadiga, sangramento, hematomas, distensão abdominal, dor abdominal e/ou confusão.

É importante considerar idade, ocupação e história de tabagismo em pacientes com doença pulmonar sintomática, pois esses fatores podem apontar para uma deficiência de AAT. O maior fator de risco para enfisema em pacientes com o fenótipo PI\*ZZ é o tabagismo. Tanto a função pulmonar quanto a sobrevida são afetadas.[23] [45] [46] No entanto, certas evidências sugerem que ex-fumantes e pessoas que nunca fumaram têm declínios similares na função pulmonar ao longo do tempo, e alguns fumantes podem nunca desenvolver sintomas pulmonares.[41] [47] A exposição a gases, vapores e/ou poeira,



seja ocupacional ou por outros meios, também foi associada à função pulmonar reduzida em pacientes com deficiência de AAT com fenótipo PI\*ZZ. Isso inclui tabagismo passivo e trabalho com aquecedores a querosene.[48] [49] [50] [51] Evidências limitadas sugerem que a doença pulmonar sintomática seja mais prevalente em homens PI\*ZZ que em mulheres PI\*ZZ. No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[19] [20] [21] [22] A idade média de manifestação de doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT é tipicamente entre 32 e 41 anos.[23] A história médica pode incluir asma e/ou granulomatose com poliangiite (uma complicação pouco frequente da deficiência de AAT), e a história familiar pode revelar deficiência de AAT em parentes.

## Achados dos exames

Uma inspeção geral pode revelar icterícia, esclerótica icterícia e/ou asterixis (flapping) em caso de doença hepática estar presente. Um exame abdominal pode revelar hepatomegalia e/ou ascite.

Um exame respiratório pode revelar sibilo e/ou hiperinsuflação torácica em caso de doença pulmonar.

## Medições da AAT sérica

Os níveis séricos de AAT devem ser quantificados em indivíduos com possível deficiência de AAT.[7] [52] No entanto, a AAT também é um reagente de fase aguda, o que significa que os níveis normais de AAT sérica podem ser enganosos, especialmente em cenários de processos inflamatórios.[7] Estados patológicos podem ser representados, ainda, por níveis limitrofes ou mesmo normais de AAT, o que significa que tais resultados justifiquem suspeita contínua. A medição sérica de AAT isolada não é recomendada para testes familiares após a identificação de um probando porque não caracteriza totalmente o risco de doença decorrente da deficiência de AAT.[37]

Algumas diretrizes sugerem a genotipagem para os alelos S e Z como sendo a primeira etapa adequada para testes diagnósticos de indivíduos sintomáticos.[37]

Testes quantitativos e limiar de proteção

Níveis baixos a normais de AAT (<35 micromoles/L) devem aumentar a suspeita e incitar testes imediatos adicionais. Testes quantitativos comercialmente disponíveis utilizam imunodifusão radial e métodos de nefelometria. O valor exato do limite varia de acordo com o método de teste e a orientação regional; as diretrizes regionais adequadas devem ser consultadas para interpretação dos níveis séricos de AAT.[5] [7][8] [9]

O nível sérico de AAT medido usando o padrão purificado desenvolvido pelo National Institutes of Health dos EUA (o método de teste mais comum nos EUA) geralmente é representado em micromoles/L, enquanto os níveis de AAT medidos usando os padrões comerciais geralmente são representados em mg/dL para diferenciá-los.[5] Valores de nefelometria menores que 20 micromoles/L (83-120 mg/dL) são considerados deficientes. Considera-se que níveis de nefelometria abaixo de 11 micromoles/L (50 mg/dL) ofereçam proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias; isso é chamado de "limiar de proteção".[6]

Alguns dos fenótipos mais comuns resultam nos seguinte níveis de AAT sérica:

- PI\*MM: 20-48 micromoles/L (150-350 mg/dL)
- PI\*MZ: 17-33 micromoles/L (90-210 mg/dL)
- PI\*SS: 15-33 micromoles/L (100-200 mg/dL)

- PI\*ZZ: 2.5 -7.0 micromoles/L (20-45 mg/dL).

Os fenótipos que resultam em níveis abaixo do limiar de proteção têm maior probabilidade de resultar em doença pulmonar.

## Fenotipagem (tipagem PI)

Medições de AAT plasmática baixas a normais podem corresponder a fenótipos heterozigotos que podem colocar o indivíduo e os familiares em risco para doenças associadas. Pacientes e seus familiares de primeiro grau com níveis de AAT normais a baixos porém protetores (12-35 micromoles/L) devem submeter-se a exames qualitativos por fenotipagem.

A fenotipagem envolve a separação de variantes de AAT utilizando focalização isoelétrica e pode confirmar a identificação de proteínas variantes de AAT deficientes características. A fenotipagem pode revelar a real presença das variantes de proteínas, como a proteína Z, proteína M (normal) e proteína S, bem como variantes menos comuns.<sup>[7] [52]</sup>

## Genotipagem

O teste genético pode ser realizado quando o fenótipo real não corresponde ao fenótipo predito pelo nível de AAT sérica.

Ele demonstrará os alelos de AAT característicos responsáveis pelas proteínas variantes de AAT.

Por exemplo, quando um nível de AAT baixo a normal é detectado, realizam-se testes adicionais com fenotipagem a fim de determinar as variantes reais de proteína AAT no soro. Se for detectada apenas a proteína Z, isso não corresponde a um nível de AAT sérica de baixo a normal. Nesse caso, podem-se realizar testes adicionais de genotipagem para determinar os alelos presentes no indivíduo.

Geralmente, a reação em cadeia da polimerase é usada para genotipagem. Alelos raros (por exemplo, variantes nulas ou deficientes diferentes de Z ou S) podem requerer um sequenciamento do gene completo. O sequenciamento do gene também pode ser considerado caso não haja primers disponíveis para a reação em cadeia da polimerase.<sup>[7] [9]</sup>

## Exames específicos para doença respiratória

Se houver doença respiratória, os testes da função pulmonar mostrarão resultados significativamente anormais, incluindo VEF1 reduzido.

Uma radiografia torácica pode revelar grandes volumes pulmonares e enfisema predominante basilar.



*Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização pósterio-anterior [PA])*

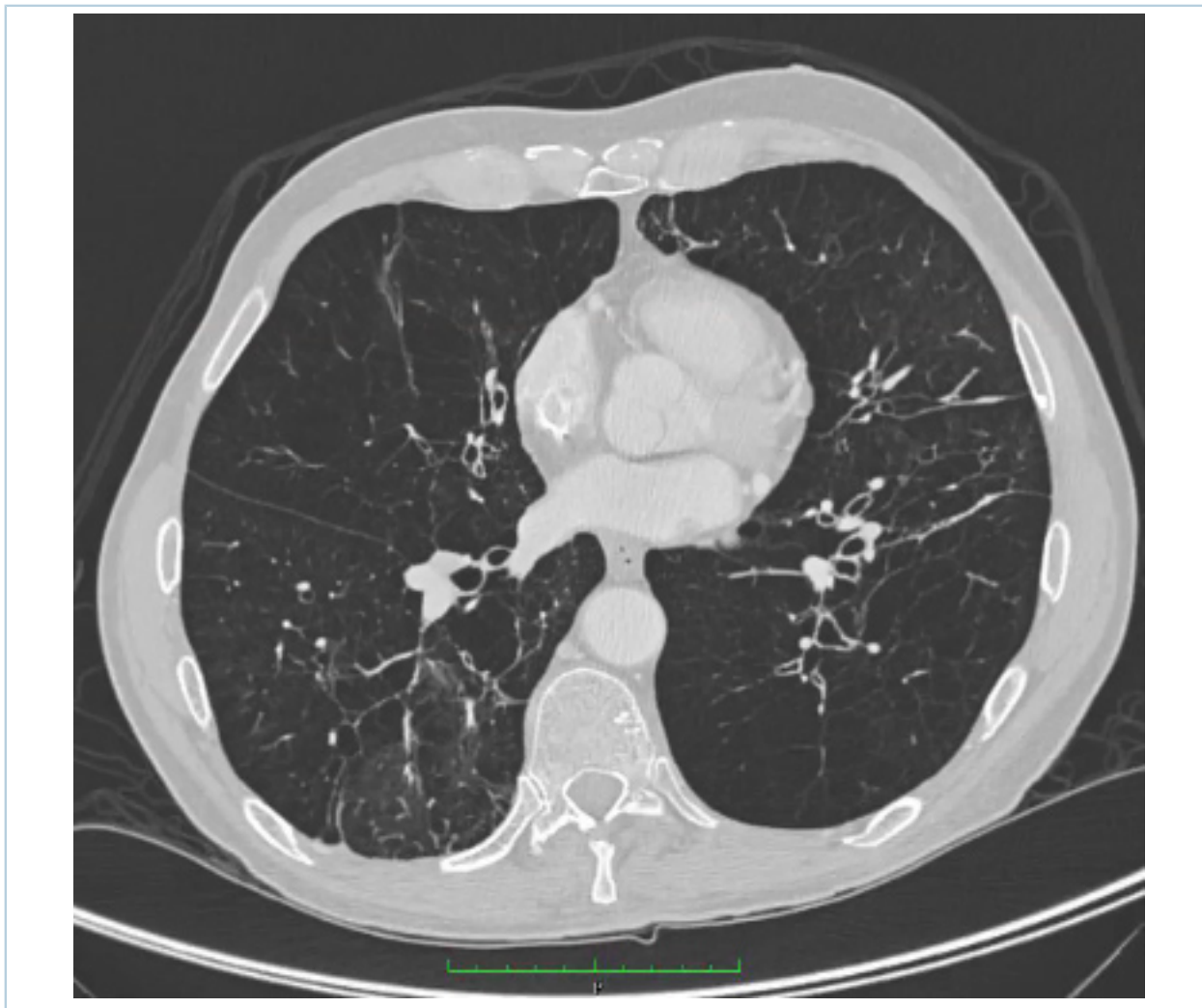
*Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*



*Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização lateral)*

*Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*

Pacientes com resultados não diagnósticos podem necessitar de uma tomografia computadorizada (TC) do tórax. A TC é mais sensível que a radiografia torácica ou que os testes da função pulmonar, pois ela identifica o enfisema panacinar e as bronquiectasias.[7] [39] No entanto, a ausência de alterações enfisematosas na TC não descarta a deficiência de AAT. O enfisema panacinar é predominantemente observado nos lobos inferiores, embora a doença também tenha sido descrita no lobo superior somente. Uma relação direta entre deficiência de AAT e bronquiectasia é menos evidente, pois a presença de bronquiectasia na TC pode ser resultado das alterações enfisematosas.



*TC de enfisema avançado em paciente com deficiência de AAT  
Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*

Testes ergométricos com análise de gasometria arterial em pacientes com enfisema também costumam ser anormais e demonstram intolerância ao exercício.[7] [8]

## Exames específicos para doença hepática

As diretrizes recomendam avaliação da função hepática com testes da função hepática (TFHs) para pacientes diagnosticados com deficiência de AAT, quer sejam sintomáticos ou assintomáticos para doença hepática.[37] [52] Os níveis de alfafetoproteína (AFP) também são importantes como parte de qualquer investigação de doença hepática. Porém, alguns dados sugerem que a sensibilidade dos testes da função hepática, mais precisamente da alanina aminotransferase (ALT), é de apenas 11.9% na detecção de doença hepática na deficiência de AAT.[53]

Os pacientes com fenótipo associado à doença hepática (por exemplo, PI\*ZZ, PI\*Mmalton, PI\*Siiyama) requerem exames de imagem do fígado, e a ultrassonografia do fígado é recomendada anualmente.[37] A ultrassonografia do fígado também pode ser usada para monitorar sinais de hipertensão portal e carcinoma hepatocelular. A TC abdominal e/ou a ressonância nuclear magnética (RNM) também podem ser úteis para avaliar os pacientes em relação a morfologia do fígado, cirrose e hipertensão portal, particularmente naqueles com obesidade.[52]

Se houver carcinoma hepatocelular, os testes da função hepática (TFHs) podem apresentar resultados cada vez piores, e os níveis de AFP podem aumentar.

## História e exame físico

### Principais fatores diagnósticos

#### tosse produtiva (comuns)

- O registro de indivíduos com deficiência grave de alfa 1-antitripsina (AAT) (Registry of Individuals with Severe Deficiency of AAT) do The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) relatou 50% de pacientes com tosse.[54] Muitos pacientes atendem aos critérios para bronquite crônica, que se manifesta como tosse crônica por 3 meses em 2 anos sucessivos.[51]

#### dispneia durante o esforço físico (comuns)

- Pacientes com doença respiratória podem apresentar dispneia durante o esforço físico.

#### fumante atual (comuns)

- O maior fator de risco para enfisema em pacientes com o fenótipo PI\*ZZ é o tabagismo. Tanto a função pulmonar quanto a sobrevida são afetadas.[23] [45][46] Algumas evidências sugerem que ex-fumantes e pessoas que nunca fumaram têm declínios semelhantes na função pulmonar ao longo do tempo.[47] Alguns fumantes podem nunca desenvolver sintomas pulmonares.[41]

#### exposição a gases, vapores e/ou poeira (incomuns)

- A exposição a toxinas por via inalatória foi associada à função pulmonar reduzida em pacientes PI\*ZZ com deficiência de AAT. Isso inclui tabagismo passivo e trabalho com aquecedores a querosene.[48] [49] [50] [51]

#### hepatomegalia (incomuns)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com hepatomegalia.

#### ascite (incomuns)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com ascite.

#### confusão (incomuns)

- Pacientes com manifestações hepáticas podem se apresentar com encefalopatia hepática.

### Outros fatores diagnósticos

#### idade entre 32-41 anos (comuns)

- Essa é a idade média de manifestação da doença pulmonar sintomática em fumantes com deficiência de AAT.[23]

#### sexo masculino (comuns)

- Ao menos um estudo demonstrou um aumento da doença pulmonar sintomática em homens PI\*ZZ.[19] No entanto, é provável que esse resultado seja mascarado por outras variáveis, como tabagismo e exposição ocupacional.[20] [21] [22]

### **sibilância (comuns)**

- O registro do NHLBI implica que a sibilância com resposta clínica a broncodilatadores é mais prevalente em pacientes com AAT deficiente que em pacientes com AAT normal e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).[54] No entanto, ela não é sensível nem específica para a doença pulmonar por deficiência de AAT.[8]
- Os testes da função pulmonar (TFPs) podem diferenciar entre asma e deficiência de AAT porque a asma é totalmente reversível com broncodilatação, ao passo que a reversão na deficiência de AAT é incompleta.[55]

### **hiperinsuflação torácica (comuns)**

- Pode indicar a presença de doença respiratória.

### **esclerótica icterica/icterícia (incomuns)**

- A deficiência de AAT que causa insuficiência hepática se apresentará normalmente como icterícia, indicando hepatite.[56] A doença hepática só ocorrerá em pacientes com fenótipos associados à polimerização intra-hepática da variante da AAT: notadamente, o Z, o Mmalton e o Siiyama.[11]

### **asterixis (flapping) (incomuns)**

- Pode indicar a presença de doença hepática.

## **Fatores de risco**

### **Fortes**

#### **história familiar de deficiência de AAT**

- O padrão de herança de deficiência de AAT é autossômico, e a expressão dos alelos é codominante. O conhecimento de que um ou ambos os pais têm deficiência de AAT deve aumentar a suspeita quanto a essa condição, por exemplo em um indivíduo com enfisema de início precoce.

## Investigações

### Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p><b>nível de alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os níveis de AAT sérica devem ser medidos caso o médico tenha suspeita elevada da doença.[7] [52]</li> <li>Estados patológicos podem ser representados, ainda, por níveis limítrofes ou mesmo normais de AAT, o que significa que tais resultados justifiquem suspeita contínua.</li> <li>Níveis de AAT abaixo de 11 micromoles/L (80 mg/dL) oferecem proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[6]</li> <li>O valor exato do limite varia de acordo com o método de teste e a orientação regional; as diretrizes regionais adequadas devem ser consultadas para interpretação dos níveis séricos de AAT.[5] [7] [8] [9]</li> <li>A AAT é um reagente da fase aguda e pode ser elevada artificialmente em alguns ambientes clínicos (por exemplo, exacerbação da DPOC).[29]</li> </ul>	<p><b>nível plasmático reduzido &lt;20 micromoles/L</b></p>
<p><b>teste de função pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resultados significativamente anormais são comuns, incluindo VEF1 reduzida, que é apenas parcialmente reversível com a broncodilatação.</li> </ul>	<p><b>volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF) e VEF1/CVF significativamente reduzidos; capacidade pulmonar total (CPT) aumentada; capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) prejudicada</b></p>
<p><b>radiografia torácica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alterações enfisematosas podem ser evidentes em caso de doença pulmonar.</li> </ul>	<p><b>grandes volumes pulmonares e enfisema predominante basilar</b></p>



## Exame

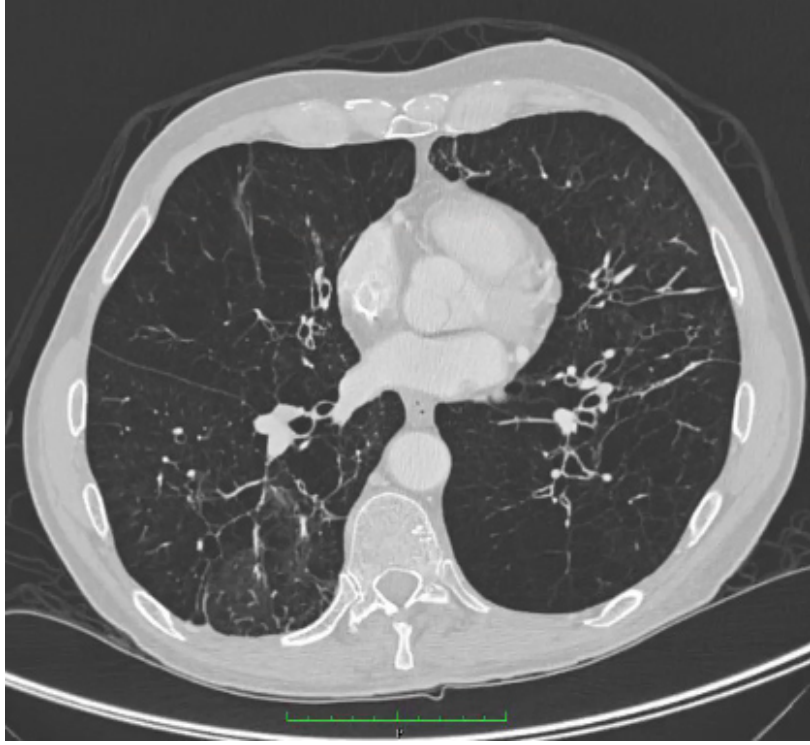
## Resultado



*Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização pósterio-anterior [PA])  
Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth,  
MD, FCCP; usado com permissão*



*Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização lateral)  
Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth,  
MD, FCCP; usado com permissão*

Exame	Resultado
<p><b>tomografia computadorizada (TC) do tórax</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TC é mais sensível que a radiografia torácica ou que os testes da função pulmonar, pois ela identifica o enfisema panacinar e a bronquiectasia.[7][39] O enfisema panacinar é predominantemente observado nos lobos inferiores, embora a doença também tenha sido descrita apenas no lobo superior.</li> </ul>  <p><i>TC de enfisema avançado em paciente com deficiência de AAT Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão</i></p>	<p><b>enfisema panacinar e/ou bronquiectasia</b></p>
<p><b>TFHs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A avaliação da função hepática é necessária tanto em casos sintomáticos quanto assintomáticos.[37] [52]</li> <li>A piora nos testes da função hepática pode indicar carcinoma hepatocelular.</li> </ul>	<p><b>aminotransferase, bilirrubina e fosfatase alcalina elevadas</b></p>

## Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>fenotipagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizada com níveis de AAT &lt;20 micromoles/L.</li> <li>Medições de AAT plasmática baixas a normais podem corresponder a fenótipos heterozigotos que podem colocar o indivíduo e os familiares em risco para doenças associadas. Pacientes e seus familiares de primeiro grau com níveis de AAT normais a baixos, porém protetores (12-35 micromoles/L), também devem submeter-se a exames qualitativos por fenotipagem.</li> </ul>	<b>proteínas variantes de AAT características</b>
<b>genotipagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético pode ser realizado quando o fenótipo real não corresponde ao fenótipo predito pelo nível de AAT sérica.</li> <li>A reação em cadeia da polimerase é geralmente usada para genotipagem.[7] [9]</li> </ul>	<b>alelos de AAT característicos responsáveis pelas proteínas variantes de AAT</b>
<b>sequenciamento do gene</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alelos raros (por exemplo, variantes nulas ou deficientes diferentes de Z ou S) podem requerer um sequenciamento do gene completo. O sequenciamento do gene também pode ser considerado caso não haja primers disponíveis para a genotipagem.[7] [9]</li> </ul>	<b>mudanças características no gene SERPINA1</b>
<b>testes ergométricos com análise de gasometria arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Com exercício, esses resultados são típicos de pessoas com enfisema.</li> </ul>	<b>PaO<sub>2</sub> reduzida e gradiente A-a elevado</b>
<b>alfafetoproteína</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis crescentes de alfafetoproteína podem indicar carcinoma hepatocelular.</li> </ul>	<b>elevada em todos os casos de carcinoma hepatocelular</b>
<b>ultrassonografia do fígado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com fenótipo associado à doença hepática (por exemplo, PI*ZZ, PI*Mmalt, PI*Siiyama) requerem exames de imagem do fígado, e a ultrassonografia do fígado é recomendada anualmente.[37] [52]</li> </ul>	<b>exame de imagem do fígado anormal</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se houver carcinoma hepatocelular, uma TC abdominal pode demonstrar uma imagem do fígado anormal, com padrão hipervascular típico.</li> <li>A TC também pode ser útil para avaliar sinais de cirrose hepática e hipertensão portal, particularmente naqueles com obesidade.[52]</li> </ul>	<b>exame de imagem do fígado anormal</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A RNM pode ser útil para avaliar sinais de cirrose hepática e hipertensão portal, particularmente naqueles com obesidade.[52]</li> </ul>	<b>exame de imagem do fígado anormal</b>

## Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Asma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinicamente indistinguível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Espirometria pré e pós-broncodilatador: a obstrução é moderadamente reversível no enfisema por deficiência de AAT, mas costuma ser totalmente reversível na asma.</li> </ul>
<b>Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Longos períodos de tabagismo, idade avançada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padrão não reversível e obstrutivo na espirometria, alterações predominantemente no lobo superior na radiografia torácica/tomografia computadorizada (TC).</li> </ul>
<b>Bronquiectasia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Expectoração copiosa mucopurulenta diária, história de fibrose cística, história de discinesia ciliar primária, história de imunodeficiência e história de distúrbios congênitos dos brônquios (vias aéreas), por exemplo, síndrome de Young, síndrome de Mounier-Kuhn, síndrome de Williams-Campbell, sequestro pulmonar e síndrome das unhas amarelas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dilatação acentuada das vias aéreas na TC.</li> <li>Os testes para possíveis causas podem mostrar o gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou uma disfunção ciliar na biópsia.</li> </ul>
<b>Hepatite viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positivo para os fatores de risco (por exemplo, transfusão sanguínea, uso de substâncias por via intravenosa, viagens ao exterior).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sorologia para hepatite viral incluindo anticorpos da hepatite A, B e C.</li> </ul>
<b>Doença hepática relacionada ao álcool</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de consumo excessivo de álcool, sintomas de abstinência quando sóbrio, tolerância ao álcool.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transferrina deficiente em carboidrato (TDC) reduzida, gama-glutamilttransferase, aspartato transaminase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) alteradas.</li> </ul>

# Rastreamento

## População em geral

Uma vez que a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) é incurável e que muitos pacientes (especialmente não fumantes) têm uma expectativa de vida normal, não há um rastreamento rotineiro dessa doença.[5] [37] [57]

O rastreamento neonatal pode melhorar os riscos modificáveis, como tabagismo, mas também podem afetar adversamente o estresse parental e as relações entre pais e filhos.[7] [9]

## Teste para fatores predisponentes

O aconselhamento e rastreamento genético é recomendado para irmãos adultos de indivíduos com a variante anormal da AAT, quer sejam heterozigotos ou homozigotos.[37] Crianças, pais e parentes distantes devem receber aconselhamento genético e discutir o rastreamento, mas podem aceitar ou recusar razoavelmente o rastreamento.

## Exames de portador em um contexto reprodutivo

O rastreamento genético deve ser discutido com indivíduos com risco elevado de deficiência de AAT e com os parceiros dos que têm a deficiência.[5]

## Doença pulmonar obstrutiva crônica

Os testes para descartar deficiência de AAT devem ser realizados em todos os pacientes com DPOC.[37] [44]

## Asma

A relação entre asma e deficiência de AAT não está clara, e as recomendações de rastreamento variam.[7] [8] [9] [37] [38]

As recomendações da American Thoracic Society/European Respiratory Society sugerem o rastreamento de pacientes com asma que têm obstrução persistente do fluxo aéreo, mesmo após terapia agressiva com broncodilatadores.[5] A OMS recomenda que todos os pacientes com asma iniciada na fase adulta sejam testados para deficiência de AAT.[7] [42]

Um algoritmo sugerido para o rastreamento da deficiência de AAT na asma recomenda primeiramente a genotipagem para os alelos S e Z. Se um deles for detectado, deve ser realizada a medição da AAT sérica.[58]

## Abordagem

Todos os pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) devem abandonar o tabagismo e evitar a poluição a fim de ajudar na proteção contra manifestações respiratórias. Há evidências que demonstram que a taxa de declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é pior nos fumantes que em não fumantes; porém, nenhuma diferença significativa é demonstrada entre ex-fumantes e não fumantes.[47]

A deficiência de AAT de mutações PI\*ZZ (e as mutações raras PI\*Mmalton e PI\*Siiyama) coloca os pacientes sob risco de doença hepática, e esses pacientes precisam de vacinação contra hepatite A e hepatite B.[5] [37]

As manifestações da deficiência de AAT são tratadas com as mesmas modalidades da DPOC/doença hepática de outra etiologia.

Pacientes com obstrução do fluxo aéreo e baixos níveis de AAT plasmática podem se beneficiar da terapia intravenosa de aumento de AAT (também conhecida como inibidor da alfa 1-proteinase).[44]

## Manifestações pulmonares

A doença pulmonar na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a DPOC de outras etiologias.[37] [44] [59] Embora o esquema terapêutico exato seja específico para cada paciente e dependa da gravidade da doença, as terapias incluem broncodilatadores de ação curta e prolongada, corticosteroides inalatórios, antibióticos, reabilitação pulmonar, vacinação, abandono do hábito de fumar, evitar poluentes, oxigênio e corticosteroides orais.

## Terapia de potencialização intravenosa para doença obstrutiva

Pacientes com níveis de AAT plasmática <11 micromoles/L têm proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[6] Se houver obstrução do fluxo aéreo coexistente, os pacientes podem se beneficiar da terapia intravenosa de aumento de AAT, embora as evidências que examinam sua eficácia sejam limitadas.[7] [60] [61]

Os dados para tratar a doença obstrutiva moderada (VEF1 31% a 65% do esperado) derivam de dois grandes estudos observacionais (de pacientes >18 anos com deficiência de AAT) que relataram mortalidade reduzida e taxa de declínio do VEF entre pacientes que recebem a terapia de potencialização.[61] [62] [63] A consideração de estudos observacionais é justificada, devido à baixa incidência de deficiência de AAT; esses estudos foram essenciais para a determinação das recomendações terapêuticas atuais.

Uma metanálise, que incluiu ensaios clínicos randomizados e os dados observacionais descritos acima, constatou uma pequena redução do VEF1 em todos os pacientes que receberam terapia de potencialização (23%); a potencialização foi associada a uma redução de 26% na taxa de diminuição do VEF1 no subgrupo de pacientes com VEF1 basal de 30% a 65% do previsto.[64] Metanálises subsequentes de dois ensaios clínicos randomizados e controlados detectaram uma diferença significativa na densidade pulmonar na TC entre pacientes tratados com AAT (VEF1 entre 25% e 80% do previsto; mediana de 46%) e pacientes que receberam placebo.[65] [66] Nenhuma metanálise relatou uma diferença na redução do VEF1.[65] [66]

Evidências sugerem que a terapia de aumento reduz a frequência das exacerbações e reduz o custo hospitalar total por paciente com deficiência de AAT; porém, o custo-efetividade geral da terapia não é claro, dado o alto custo dos concentrados de AAT.[67]

#### Seleção de pacientes

As diretrizes recomendam a terapia de potencialização intravenosa em pessoas com deficiência de AAT com um VEF1 menor ou igual a 65% do predito, e que deve continuar indefinidamente.[37] No entanto, alguns especialistas acreditam que os indivíduos com obstrução leve ao fluxo aéreo devem receber terapia de reposição, citando a dificuldade em detectar eficácia estatisticamente significativa nesta coorte, dada a lenta taxa de declínio dos pacientes controle.[68] A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease orienta que indivíduos que nunca fumaram ou ex-fumantes com VEF1 previsto entre 35% e 60% são mais adequados para terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT).[44] As diretrizes da Canadian Thoracic Society sugerem que a terapia de potencialização seja considerada para pacientes não fumantes ou ex-fumantes com DPOC, com VEF1 entre 25% e 80% e cuja condição esteja, à parte disso, otimizada farmacologicamente e não farmacologicamente (ou seja, reabilitação pulmonar).[38]

Ensaio clínico e dados de registro são quase exclusivamente de pacientes com fenótipo PI\*ZZ; na prática clínica, indivíduos com genótipos PI\*Z/nulo ou PI\*nulo/nulo também são avaliados para terapia para aumentar a AAT. Outros genótipos não são considerados de risco e provavelmente não se beneficiariam da terapia para aumentar a AAT.[44] Embora haja evidências de que os heterozigotos do alelo Z possam ter um aumento do risco de desenvolver DPOC leve, a terapia de reposição de AAT não é indicada porque a DPOC não se desenvolve na ausência de tabagismo e, portanto, acredita-se que o abandono do hábito de fumar seja suficiente para prevenir a progressão.[44]

Se um paciente tem baixa AAT plasmática e função pulmonar normal, ele não deve ser tratado com terapia de aumento, pois não tem manifestações da doença. Se um paciente tem baixa AAT plasmática e leve obstrução do fluxo aéreo (VEF1 >85%), a vacinação contra a hepatite e mudanças de estilo de vida (abandonar o hábito de fumar, evitar a poluição) devem ser estimuladas, e sua função pulmonar deve ser monitorada. Se eles perderem função pulmonar a uma taxa acelerada (mudança no VEF1 de >120 mL por ano) ou se o VEF1 for <65%, a terapia de potencialização pode ser iniciada.[37] [62]

O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido não recomenda a terapia de reposição de AAT para pacientes com deficiência de AAT.[69]

O ensaio RAPID foi um estudo controlado por placebo e randomizado de grande amplitude focado na progressão de enfisema conforme medido pela densitometria por TC.[70] Nesse estudo, a terapia de aumento resultou em menor perda de parênquima pulmonar ao longo do tempo conforme medida por meio da capacidade pulmonar total.

Um estudo de registros de 2023 demonstrou um benefício de sobrevida da terapia aumentada em pacientes com deficiência de AAT grave, e isso foi desassociado de qualquer efeito na estabilização/declínio do VEF1.[71]

#### Esquema da terapia de potencialização e efeitos adversos

Infusões semanais de AAT purificada retirada de pools de plasma humano são suficientes para aumentar a AAT no fluido pulmonar e para criar níveis protetores de AAT plasmática.[72] [73] Provou-se que esquemas terapêuticos com doses alternadas e intervalos de administração são ineficazes.[60] [74] [75]

As reações mais comuns à infusão de aumento de AAT são febre, calafrios, dispneia, tontura e desmaios.[61] [62] A terapia de aumento apresenta risco de anafilaxia caso o nível de imunoglobulina A (IgA) do indivíduo esteja próximo a zero, então recomenda-se medir o nível sérico de IgA antes de se considerar a terapia.[68]

### Transplante de pulmão

Reservado para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal (normalmente quando o VEF1 é <25% ou há sinais de retenção crônica de CO<sub>2</sub>).[9]

Cerca de 5% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com enfisema secundário à deficiência de AAT.[76] Um estudo de registros realizado no Reino Unido relatou uma sobrevida de 1 ano de 74%, sobrevida de 5 anos de 53% e sobrevida de 10 anos de 45%. O transplante de pulmão foi associado com uma melhora significativa na qualidade de vida, mas não no aumento da sobrevida, em comparação com grupos de controle similares.[77] A terapia de aumento pós-transplante pode ser realizada em situações de pesquisa ou de coleta de dados.

## Manifestações hepáticas

A doença hepática na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a doença hepática de outras etiologias.[5] [59]

O esquema terapêutico exato é específico para cada paciente e depende da gravidade da doença. Ele pode incluir monitoramento da coagulopatia ou da piora dos testes da função hepática; diuréticos para ascite; endoscopia digestiva alta para detectar e manejar varizes; e transplante de fígado. Não há utilidade na terapia de potencialização no tratamento de manifestações hepáticas da deficiência de AAT.[37]

A deficiência de AAT é responsável por aproximadamente 1% de todos os transplantes de fígado. Uma caracterização do transplante de fígado em pacientes com deficiência de AAT em 3 centros de transplante demonstrou uma taxa de sobrevida a 5 anos de 80% para pacientes com o fenótipo ZZ e 79% para pacientes com o fenótipo SZ.[78]

O consumo de álcool por indivíduos com deficiência de AAT pode aumentar o risco de manifestações hepáticas, especialmente em pacientes com fenótipos PI\*ZZ.[5] Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).[5] [8]



## Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua		( Resumo )
<b>alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática baixa</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>..... ■ <b>com manifestações pulmonares</b></li> </ul>	<b>1a.</b>	<b>abandonar o hábito de fumar, evitar ambientes poluídos</b>
	<b>adjunta</b>	<b>vacinação contra hepatite</b>
	<b>associado a</b>	<b>tratamento padrão para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)</b>
	<b>adjunta</b>	<b>terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>..... ■ <b>com manifestações hepáticas</b></li> </ul>	<b>adjunta</b>	<b>transplante pulmonar</b>
	<b>associado a</b>	<b>tratamento padrão para doença hepática</b>
	<b>associado a</b>	<b>evitar álcool</b>

## Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

### Contínua

#### alfa 1-antitripsina (AAT) plasmática baixa

- 1a. abandonar o hábito de fumar, evitar ambientes poluídos**

» Todos os pacientes com deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) devem abandonar o tabagismo e evitar a poluição a fim de ajudar na proteção contra manifestações respiratórias. Há evidências que demonstram que a taxa de declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é pior nos fumantes que em não fumantes; porém, nenhuma diferença significativa é demonstrada entre ex-fumantes e não fumantes.[47]
- adjunta vacinação contra hepatite**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com deficiência de AAT e um fenótipo associado com a doença hepática (por exemplo, PI\*ZZ, PI\*Mmalton, PI\*Siiyama) também precisam da vacinação contra hepatite A e hepatite B a fim de ajudar na proteção contra manifestações hepáticas.[5] [37]
- **com manifestações pulmonares**

**associado a tratamento padrão para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A doença pulmonar na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a DPOC de outras etiologias.[37] [44] [59]

» Embora o esquema terapêutico exato dependa do paciente e da gravidade da doença, as terapias incluem broncodilatadores de ação curta e prolongada, corticosteroides inalatórios, antibióticos, reabilitação pulmonar, oxigênio e corticosteroides orais.
- adjunta terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT)**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

## Contínua

» inibidor da alfa 1-proteinase: 60 mg/kg em infusão intravenosa uma vez por semana

» Pacientes com níveis de AAT plasmática <11 micromoles/L têm proteção inadequada contra doenças pulmonares inflamatórias.[6] Se houver obstrução do fluxo aéreo coexistente, os pacientes podem se beneficiar da terapia intravenosa de aumento de AAT, embora as evidências que examinam sua eficácia sejam limitadas.[7] [60] [61]

» As diretrizes recomendam a terapia de reposição intravenosa de AAT em pessoas com deficiência de AAT com um VEF1  $\leq$ 65% do predito, e que esta deve continuar indefinidamente.[37] No entanto, alguns especialistas acreditam que os indivíduos com obstrução leve ao fluxo aéreo devem receber terapia de reposição, citando a dificuldade em detectar eficácia estatisticamente significativa nesta coorte, dada a lenta taxa de declínio dos pacientes controle.[68] A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease orienta que indivíduos que nunca fumaram ou ex-fumantes com VEF1 previsto entre 35% e 60% são mais adequados para terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT).[44] As diretrizes da Canadian Thoracic Society sugerem que a terapia de potencialização seja considerada para pacientes não fumantes ou ex-fumantes com DPOC e com VEF1 entre 25% e 80%, cuja condição esteja, à parte disso, otimizada farmacologicamente e não farmacologicamente (ou seja, reabilitação pulmonar).[38]

» Ensaios clínicos e dados de registro são quase exclusivamente de pacientes com fenótipo PI\*ZZ; na prática clínica, indivíduos com genótipos PI\*Z/nulo ou PI\*nulo/nulo também são avaliados para terapia para aumentar a AAT. Outros genótipos não são considerados de risco e provavelmente não se beneficiariam da terapia para aumentar a AAT.[44] Embora haja evidências de que os heterozigotos do alelo Z possam ter um aumento do risco de desenvolver DPOC leve, a terapia de reposição de AAT não é indicada porque a DPOC não se desenvolve na ausência de tabagismo e, portanto, acredita-se que o abandono do hábito de fumar seja suficiente para prevenir a progressão.[44]

» Se um paciente tem baixa AAT plasmática e função pulmonar normal, ele não deve ser tratado com terapia de aumento, pois não tem manifestações da doença.

## Contínua

- » Se um paciente tem baixa AAT plasmática e leve obstrução do fluxo aéreo (VEF1 >85%), a vacinação contra a hepatite e mudanças de estilo de vida (abandonar o hábito de fumar, evitar a poluição) devem ser estimuladas, e sua função pulmonar deve ser monitorada. Se eles perderem função pulmonar a uma taxa acelerada (mudança no VEF1 de >120 mL por ano) ou se o VEF1 for <65%, a terapia de potencialização pode ser iniciada.[37] [62]
- » Um estudo de registros de 2023 demonstrou um benefício de sobrevida da terapia aumentada em pacientes com deficiência de AAT grave, e isso foi desassociado de qualquer efeito na estabilização/declínio do VEF1.[71]
- » O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido não recomenda a terapia de reposição de AAT para pacientes com deficiência de AAT.[69]
- » Infusões semanais de AAT purificada retirada de pools de plasma humano são suficientes para aumentar a AAT no fluido pulmonar e para criar níveis protetores de AAT plasmática.[72] [73]
- » A terapia de aumento apresenta risco de anafilaxia caso o nível de imunoglobulina A (IgA) do indivíduo esteja próximo a zero, então recomenda-se medir o nível sérico de IgA antes de se considerar a terapia.[68]

**adjunta transplante pulmonar**

Tratamento recomendado para ALGUNS pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » Reservado para pacientes com doença pulmonar em estágio terminal (normalmente quando o VEF1 é <25% ou há sinais de retenção crônica de CO<sub>2</sub>).[9]
- » Cerca de 5% dos transplantes de pulmão são realizados em pacientes com enfisema secundário à deficiência de AAT.[76] A taxa de sobrevida em 5 anos após transplante é de aproximadamente 50%.[79] [80] [81] A sobrevida mediana é de 6.3 anos.[81]

- **com manifestações hepáticas**

**associado a tratamento padrão para doença hepática**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » A doença hepática na deficiência de AAT deve ser tratada com as mesmas modalidades que a doença hepática de outras etiologias.[5] [59]

**Contínua**

» O esquema terapêutico exato é específico para cada paciente e depende da gravidade da doença. Ele pode incluir monitoramento da coagulopatia ou da piora dos testes da função hepática; diuréticos para ascite; endoscopia digestiva alta para detectar e manejar varizes; e transplante de fígado.

» A deficiência de AAT é responsável por aproximadamente 1% de todos os transplantes de fígado. Uma caracterização do transplante de fígado em pacientes com deficiência de AAT em 3 centros de transplante demonstrou uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 80% para pacientes com o fenótipo ZZ e 79% para pacientes com o fenótipo SZ.[78]

**associado a evitar álcool**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O consumo de álcool por indivíduos com deficiência de AAT pode aumentar o risco de manifestações hepáticas, especialmente em pacientes com fenótipos PI\*ZZ.[5] Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).[5] [8]

## Novidades

### Terapia para aumentar a alfa 1-antitripsina (AAT) por via inalatória

Estudos iniciais indicam que a terapia de potencialização com AAT por via inalatória pode fornecer suficiente AAT para que se alcancem concentrações normais no fluido pulmonar.[82] Dificuldades na utilização dessa modalidade incluem distribuição desigual no tecido pulmonar e penetração da AAT no tecido intersticial.[83] [84]

### Aumento da AAT recombinante/inibidores das leucoproteases

AAT recombinante foi desenvolvida e parece ter eficácia in vitro.[85] Uma pesquisa que avaliou a eficácia de INBRX-101 (uma proteína de fusão AAT-Fc humana recombinante) foi concluída em um ensaio clínico de fase 1 com dados promissores sobre a segurança e a tolerabilidade, bem como a manutenção de níveis normais de AAT no plasma.[86] Estudos maiores estão em fase inicial nos EUA e na Europa.[85] O INBRX-101 recebeu a designação de medicamento órfão nos EUA. Inibidores sintéticos de elastase neutrofílica biodisponíveis por via oral (por exemplo, alvelestat) também foram desenvolvidos, e há estudos em andamento.[87] [88] O alvelestat recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

### Terapia gênica

Vetores de citomegalovírus (CMV) foram usados para transduzir o DNA de AAT em células musculares com produção sustentada de AAT por 15 semanas; a transfecção retroviral do DNA complementar (cDNA) de AAT para o epitélio pulmonar resultou em níveis subterapêuticos de AAT.[89] [90] Várias outras modalidades para alterar as sequências genéticas estão sendo exploradas em estudos iniciais. São necessárias mais pesquisas nessa área, especialmente considerando-se os riscos mutagênicos associados a alguns vetores virais.

### Modificação da mensagem pós-transcrição (edição do RNAm)

Várias empresas estão usando tecnologia para alterar a transcrição Z do DNA do RNA mensageiro para a mensagem M correta a ser traduzida pelos mecanismos de produção da proteína normal.

### Silenciamento gênico pós-transcricional

A interferência por ácido ribonucleico (RNA) mediada por RNA interferente pequeno (siRNA) está sendo examinada como meio de prevenir a polimerização da AAT no fígado e subsequente doença hepática.[91] ARO-AAT, um fator desencadeante da interferência por RNA, recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da FDA dos EUA e, atualmente, encontra-se em ensaios de fase 2/3.[92]

### Cirurgia redutora do volume pulmonar (CRVP)

Em pequenos estudos, pacientes tratados clinicamente têm desfechos melhores que aqueles submetidos à cirurgia.[93] A CRVP é mais eficaz em pacientes com enfisema que não têm deficiência de AAT; são necessários estudos adicionais em pacientes com deficiência de AAT.[9] [37]

### Valvas endobrônquicas

Nos EUA, foram aprovadas duas valvas endobrônquicas para o enfisema. O estudo EMPROVE continha um subestudo com 20 pacientes com deficiência de AAT que apresentaram resultados similares aos de pacientes sem deficiência de AAT.[94] [95] [96] A declaração da European Respiratory Society afirma que as valvas endobrônquicas podem ser consideradas em pacientes selecionados com deficiência de AAT, mas são necessários estudos adicionais.[7] A declaração de posicionamento da Thoracic Society of Australia and New Zealand não recomenda seu uso fora de ensaios clínicos.[9]

## Prevenção primária

Não há prevenção primária para a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT); porém, manifestações pulmonares e hepáticas graves podem ser prevenidas abandonando o hábito de fumar, evitando a poluição atmosférica e o álcool e vacinação contra a hepatite.

## Discussões com os pacientes

Os pacientes com fenótipo associado à doença hepática (por exemplo, PI\*ZZ, PI\*Mmalton, PI\*Siiyama) devem ser vacinados contra hepatite.

Todos os pacientes que fumam devem ser orientados a parar de fumar o mais rápido possível, com recurso a auxílio farmacológico, se necessário. Há dados limitados sobre o tabagismo de produtos sem tabaco e de cigarros eletrônicos na função pulmonar de indivíduos com deficiência de AAT, mas, devido ao mecanismo de desequilíbrio da inflamação causada pelo tabagismo, presume-se que tenham o mesmo risco para indivíduos PI\*MZ e PI\*ZZ.

Pacientes com doença hepática devem ser aconselhados a evitar o álcool ou, ao menos, a limitar sua ingestão a <60 g/dia (embora não haja evidências de que o consumo de etanol afete a progressão da doença).<sup>[5] [8]</sup>

## Monitoramento

### Monitoramento

Pacientes com doença pulmonar exigem uma avaliação por um pneumologista em casos de exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A avaliação inicial deve incluir teste de função pulmonar completo (volume, fluxos, difusão).[37] Uma TC inicial do tórax é recomendada. Se a doença for bem controlada, os pacientes necessitam de acompanhamento anual com teste de espirometria a fim de avaliar as alterações na função pulmonar. TC anual não é aconselhada.

Indivíduos com doença hepática precisam de avaliações regulares com testes da função hepática, estejam eles sintomáticos ou assintomáticos.[37] A ultrassonografia anual do fígado é recomendada.



## Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
<b>carcinoma hepatocelular (CHC)</b>	<b>variável</b>	<b>Médias</b>
<p>O risco de CHC é relativamente alto em pacientes PI*ZZ com cirrose.[37]</p> <p>Os níveis de alfafetoproteína (AFP) e os testes da função hepática devem ser monitorados, e uma TC abdominal deve ser conduzida caso os níveis estejam se elevando.</p> <p>O tratamento é orientado pelo estadiamento e pelo prognóstico e pode incluir ressecção ou transplante de fígado.[99]</p>		
<b>paniculite necrosante</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A paniculite necrosante (lesões cutâneas multifocais, eritematosas e não pruriginosas com ulceração no centro e secreção de exsudato seropurulento) pode ser causada por deficiência de alfa 1-antitripsina [AAT], embora seja incomum.[9]</p> <p>A prevalência em pacientes com deficiência de AAT foi estimada em 1 em 1000.[42] Não há uma faixa etária definida, mas sua ocorrência tem maior probabilidade entre os 30 e 60 anos de idade.</p> <p>Os testes incluem biópsia da pele e teste para deficiência de AAT.</p> <p>Os corticosteroides e os antibióticos não têm função nesses casos; em vez disso, o abandono do hábito de fumar e a terapia de aumento da AAT são os pilares do tratamento.[37]</p>		
<b>Granulomatose com poliangiite</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Diversos estudos mostraram uma associação entre anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA) (particularmente na granulomatose com poliangiite) e deficiência de AAT.[100] [101] Acredita-se que o mecanismo pelo qual esta complicação ocorre envolva uma propriedade protetora da AAT contra a serina protease proteinase 3 (PR-3). Além disso, a variante PI*ZZ pode ter um efeito danoso sobre os processos de vasculite uma vez que eles se iniciem.[102]</p> <p>A granulomatose com poliangiite geralmente afeta pacientes de meia-idade e pode se apresentar com hemoptise, hematúria, dispneia, tosse, sinusite, erupção cutânea purpúrea, TC do tórax/radiografia torácica anormal, análise de urina anormal e função renal anormal.</p> <p>Os testes incluem biópsia do pulmão ou do rim, teste de ANCA e teste para deficiência de AAT.</p>		

## Prognóstico

Não há cura para a doença, mas muitos indivíduos, especialmente não fumantes, têm expectativas de vida normais.[5] [57]

## Doença pulmonar

Entre 50% e 72% das mortes relacionadas com a deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) são causadas por insuficiência respiratória, o que inclui um maior percentual de mortes em comparação à insuficiência hepática.[23] [61] [97]

Evidências sugerem que a idade mediana de morte na deficiência de AAT seja de 40 anos para fumantes e de 65 anos para não fumantes, em função de enfisema de início precoce e doença pulmonar progressiva.[23]

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) deve ser usado como preditor da sobrevivência nesses pacientes, pois estabeleceu-se uma correlação entre a mortalidade a 2 anos e o VEF1 >35%.[98] As taxas de declínio no VEF1 vão de 47 a 80 mL/ano em pessoas que nunca fumaram, de 41 a 81 mL/ano em ex-fumantes e de 61 a 316 mL/ano em fumantes.[45][46] [47] A terapia de aumento de AAT é eficaz em retardar as evidências radiográficas de doença pulmonar, e também contribui para a diminuição da mortalidade.[60] [61]

A taxa de sobrevivência em 5 anos após transplante de pulmão é de aproximadamente 50%.[79] [80] [81] A sobrevivência mediana é de 6.3 anos.[81]

## Doença hepática

Pacientes que têm o fenótipo PI\*ZZ e não manifestam sintomas pulmonares têm maior probabilidade de ter cirrose e, por fim, insuficiência hepática.[26]

A fibrose hepática foi detectada em 20% a 36% dos adultos assintomáticos com deficiência de AAT de PI\*ZZ, enquanto a prevalência relatada de cirrose varia de 2% a 43%.[5] [27] [28] A prevalência de cirrose é maior entre idosos com PI\*ZZ que nunca fumaram; um terço dos pacientes com idade avançada e com um fenótipo homocigoto morrerá de complicações relacionadas à hipertensão portal e a câncer hepático primário.[5]

## Diretrizes diagnósticas

### Reino Unido

**British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults (<https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines>)**

**Publicado por:** British Thoracic Society

**Última publicação:** 2018

**Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>)**

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação:** 2019

### Europa

**Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043718301351>)**

**Publicado por:** Portuguese Pulmonology Society

**Última publicação:** 2018

**European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha 1-antitrypsin deficiency (<https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610>)**

**Publicado por:** European Respiratory Society

**Última publicação:** 2017

**Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency (<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S157921290760007X>)**

**Publicado por:** Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery

**Última publicação:** 2006

### Internacional

**Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (<https://goldcopd.org/2024-gold-report>)**

**Publicado por:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**Última publicação:** 2024

**Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.168.7.818>)**

**Publicado por:** American Thoracic Society; European Respiratory Society

**Última publicação:** 2003

## América do Norte

**Diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult** (<https://journal.copdfoundation.org/jcopdf/id/1115/The-Diagnosis-and-Management-of-Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency-in-the-Adult>)

**Publicado por:** Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation

**Última publicação:** 2016

**Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline** (<https://cts-sct.ca/guideline-library>)

**Publicado por:** Canadian Thoracic Society

**Última publicação:** 2012

## Oceania

**Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078913>)

**Publicado por:** Thoracic Society of Australia and New Zealand

**Última publicação:** 2020

## Diretrizes de tratamento

### Reino Unido

**British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults** (<https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines>)

**Publicado por:** British Thoracic Society

**Última publicação:** 2018

**Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management** (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>)

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação:** 2019

## Europa

**Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531043718301351>)**

**Publicado por:** Portuguese Pulmonology Society

**Última publicação:** 2018

**European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha 1-antitrypsin deficiency (<https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610>)**

**Publicado por:** European Respiratory Society

**Última publicação:** 2017

**Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency (<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S157921290760007X>)**

**Publicado por:** Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery

**Última publicação:** 2006

## Internacional

**Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (<https://goldcopd.org/2024-gold-report>)**

**Publicado por:** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

**Última publicação:** 2024

**Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (<https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.168.7.818>)**

**Publicado por:** American Thoracic Society; European Respiratory Society

**Última publicação:** 2003

## América do Norte

**Diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult (<https://journal.copdfoundation.org/jcopdf/id/1115/The-Diagnosis-and-Management-of-Alpha-1-Antitrypsin-Deficiency-in-the-Adult>)**

**Publicado por:** Medical and Scientific Advisory Committee of the Alpha-1 Foundation

**Última publicação:** 2016

**Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline (<https://cts-sct.ca/guideline-library>)**

**Publicado por:** Canadian Thoracic Society

**Última publicação:** 2012

## Oceania

**Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078913>)**

**Publicado por:** Thoracic Society of Australia and New Zealand

**Última publicação:** 2020

## Principais artigos

- 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 Oct 1;168(7):818-900. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.168.7.818\)](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.168.7.818) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522813?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522813?tool=bestpractice.bmj.com)
- Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016 Jun 6;3(3):668-82. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762)
- Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19:109-116. [Texto completo \(https://www.hindawi.com/journals/crj/2012/920918\)](https://www.hindawi.com/journals/crj/2012/920918) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536580?tool=bestpractice.bmj.com)
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(suppl 1):1-69. [Texto completo \(https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl\\_1/1.long\)](https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl_1/1.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545985?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545985?tool=bestpractice.bmj.com)
- Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, et al. Augmentation therapy for severe alpha-1 antitrypsin deficiency improves survival and is decoupled from spirometric decline-A multinational registry analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Nov 1;208(9):964-74. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10870866\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10870866) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37624745?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37624745?tool=bestpractice.bmj.com)

## Referências

- Fagerhol MK, Laurell CB. The polymorphism of "prealbumins" and alpha-1-antitrypsin in human sera. *Clin Chim Acta*. 1967 May;16(2):199-203. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4166396?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4166396?tool=bestpractice.bmj.com)
- DeMeo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59:259-64. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746953\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746953) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985567?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985567?tool=bestpractice.bmj.com)
- Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest*. 1963;15:132-140.
- Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Med*. 1988;84:13-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289385?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3289385?tool=bestpractice.bmj.com)
- 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

Oct 1;168(7):818-900. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.168.7.818\)](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.168.7.818)  
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522813?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522813?tool=bestpractice.bmj.com)

6. Turino GM, Barker AF, Brantly ML, et al. Clinical features of individuals with PI\*SZ phenotype of alpha-1 antitrypsin deficiency: alpha 1-antitrypsin deficiency registry study group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1718-1725. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970361?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970361?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610. [Texto completo \(https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610.long\)](https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700610.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191952?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191952?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Lopes AP, Mineiro MA, Costa F, et al. Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pulmonology*. 2018 Dec;24 Suppl 1:1-21. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.004\)](https://www.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.09.004) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473034?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30473034?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Dummer J, Dobler CC, Holmes M, et al. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2020 Mar;25(3):321-35. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078913\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078913) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030868?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030868?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to alpha-1 antitrypsin deficiency. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2:155-160. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363132?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363132?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:154-166. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088434?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16088434?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1;185(3):246-59. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201108-1428CI\)](https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201108-1428CI) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960536?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960536?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Sveger T. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294:1316-21. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1083485?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1083485?tool=bestpractice.bmj.com)
14. de Serres FJ, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clin Genet*. 2003;64:382-97. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616761?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616761?tool=bestpractice.bmj.com)
15. de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 2002;122:1818-29. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426287?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426287?tool=bestpractice.bmj.com)



16. Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency PI\*Z and PI\*S gene frequency distribution using on maps of the world by an inverse distance weighting (IDW) multivariate interpolation method. *Hepat Mon.* 2012 Oct;12(10):e7434. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500828\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3500828) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166537?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166537?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020 Sep;29(157): 200014. [Texto completo \(https://err.ersjournals.com/content/29/157/200014\)](https://err.ersjournals.com/content/29/157/200014) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32699024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32699024?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Ashenhurst JR, Nhan H, Shelton JF, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency, self-reported behavior change, and health care engagement among direct-to-consumer recipients of a personalized genetic risk report. *Chest.* 2022 Feb;161(2):373-81. [Texto completo \(https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(21\)04099-X/fulltext\)](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)04099-X/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34656525?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34656525?tool=bestpractice.bmj.com)
19. Kueppers F, Fallat R, Larson RK. Obstructive lung disease and alpha-1 antitrypsin deficiency gene heterozygosity. *Science.* 1969;165:899-901. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5816326?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5816326?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Kueppers F, Black LF. Alpha-1 antitrypsin and its deficiency. *Am Rev Respir Dis.* 1974;110:176-194. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4212922?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4212922?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi-type-Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest.* 1983;77:14-27. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602621?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602621?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha-1 antitrypsin deficiency type Pi Z. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1922-1925. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520756?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8520756?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand.* 1978;204:345-351. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/309708?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/309708?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Ghishan FK, Gray GF, Greene HL. alpha 1-antitrypsin deficiency presenting with ascites and cirrhosis in the neonatal period. *Gastroenterology.* 1983 Aug;85(2):435-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602727?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6602727?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Sveger T, Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology.* 1995 Aug;22(2):514-7. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/hep.1840220221\)](https://www.doi.org/10.1002/hep.1840220221) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635419?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7635419?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Eriksson S. Alpha 1-antitrypsin deficiency: natural course and therapeutic strategies. In: Boyer J, Blum HE, Maier KP, et al, eds. *Cirrhosis and its development.* Falk Symposium 115. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic; 2000:307-315.

27. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi\*ZZ Mutation. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):705-719.e18. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013\)](https://www.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31121167?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31121167?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Clark VC, Marek G, Liu C, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol*. 2018 Dec;69(6):1357-1364. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.005\)](https://www.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.005) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138687?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138687?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443-55. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1056/NEJMra1910234\)](https://www.doi.org/10.1056/NEJMra1910234) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32268028?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32268028?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Alam S, Li Z, Atkinson C, et al. Z  $\alpha$ 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:909-931. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592811?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592811?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:419-427. [Texto completo \(http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201311-1984OC#.VYNpUfmgpcs\)](http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201311-1984OC#.VYNpUfmgpcs) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428606?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428606?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Sorheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al. Alpha-1 antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow disruption in two large cohorts. *Chest*. 2010;138:1125-1132. [Texto completo \(http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1045221\)](http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1045221) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595457?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595457?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Kopito RR, Ron D. Conformational disease. *Nat Cell Biol*. 2000;2:E207-E209. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056553?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056553?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Lomas DA, Mahadeva R. Alpha-1 antitrypsin polymerization and the serpinopathies: pathobiology and prospects for therapy. *J Clin Invest*. 2002;110:1585-1590. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464660?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12464660?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Mahadeva R, Shapiro SD. Chronic obstructive pulmonary disease 3: experimental animal models of pulmonary emphysema. *Thorax*. 2002;57:908-914. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746206/pdf/v057p00908.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746206/pdf/v057p00908.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324680?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12324680?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Shapiro SD. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:98-102. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023833?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023833?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 2016 Jun 6;3(3):668-82. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556762)
38. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*.

- 2012;19:109-116. [Texto completo \(https://www.hindawi.com/journals/crj/2012/920918\)](https://www.hindawi.com/journals/crj/2012/920918) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536580?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019 Jan;74(suppl 1):1-69. [Texto completo \(https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl\\_1/1.long\)](https://thorax.bmj.com/content/74/Suppl_1/1.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545985?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545985?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Silverman EK, Miletich JP, Pierce JA, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:961-966. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2679271?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2679271?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Stoller JK, Smith P, Yang P, et al. Physical and social impact of alpha-1 antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleve Clin J Med*. 1994;61:461-467. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7828337?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7828337?tool=bestpractice.bmj.com)
42. World Health Organization. Alpha-1 antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75:397-415. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447774?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447774?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Eriksson S, Carlson J, Velez R. Risks for cirrhosis and primary liver cancer in alpha-1 antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 1986;314:736-739. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3485248?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3485248?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://goldcopd.org/2024-gold-report\)](https://goldcopd.org/2024-gold-report)
45. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 1985;1:152-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2857224?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2857224?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Wu MC, Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:1157-1165. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3264848?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3264848?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Piitulainen E, Eriksson S. Decline in FEV1 related to smoking status in individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur Respir J*. 1999;13:247-251. [Texto completo \(http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/13/2/247\)](http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/13/2/247) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065663?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065663?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1997;52:244-248. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758519/pdf/v052p00244.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758519/pdf/v052p00244.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093340?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093340?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax*. 1998;53:939-943. [Texto completo](#)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1745103/pdf/v053p00939.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10193391?tool=bestpractice.bmj.com>)

50. Silverman EK, Pierce JA, Province MA, et al. Variability of pulmonary function in alpha-1 antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1989;111:982-991. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2596778?tool=bestpractice.bmj.com>)
51. Piitulainen E, Sveger T. Effect of environmental and clinical factors on lung function and respiratory symptoms in adolescents with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr*. 1998;87:1120-1124. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846912?tool=bestpractice.bmj.com>)
52. Guillaud O, Dumortier J, Couchonnal-Bedoya E, et al. Wilson disease and alpha1-antitrypsin deficiency: a review of non-invasive diagnostic tests. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 10;13(2):256. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9857715>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36673066?tool=bestpractice.bmj.com>)
53. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1278-1283. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22835581?tool=bestpractice.bmj.com>)
54. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency study group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;111:394-403. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9041988?tool=bestpractice.bmj.com>)
55. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, et al. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jul;156(1):68-74. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9230728?tool=bestpractice.bmj.com>)
56. Lomas DA, Evans DL, Finch JT. The mechanism of Z alpha-1 antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992;357:605-607. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1608473?tool=bestpractice.bmj.com>)
57. Seersholm N, Kok-Jensen A, Dirksen A. Survival of patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994;49:695-698. Texto completo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC475060/pdf/thorax00299-0073.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8066566?tool=bestpractice.bmj.com>)
58. Siri D, Farah H, Hogarth DK. Distinguishing alpha1-antitrypsin deficiency from asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:458-464. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267358?tool=bestpractice.bmj.com>)
59. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;152(suppl):S77-S121. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7582322?tool=bestpractice.bmj.com>)

60. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1468-1472. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556107?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556107?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:49-59. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655706?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655706?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Wencker M, Banik N, Buhl R, et al. Long-term treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha 1-antitrypsin. *Eur Respir J*. 1998;11:428-433. [Texto completo \(http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/11/2/428\)](http://erj.ersjournals.com/cgi/reprint/11/2/428) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9551749?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9551749?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al; Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha 1-AT study group. Does alpha 1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J*. 1997;10:2260-2263. [Texto completo \(http://erj.ersjournals.com/content/10/10/2260.long\)](http://erj.ersjournals.com/content/10/10/2260.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387950?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9387950?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009;6:177-184. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19811373?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19811373?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 20;9:CD007851. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD007851.pub3\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD007851.pub3) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644166?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27644166?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, et al. Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*. 2010;11:136-143. [Texto completo \(http://respiratory-research.com/content/11/1/136\)](http://respiratory-research.com/content/11/1/136) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920370?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920370?tool=bestpractice.bmj.com)
67. Barros-Tizon JC, Torres ML, Blanco I, et al; Investigators of the rEXA Study Group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:67-78. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354900?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354900?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Mohanka M, Khemasuwan D, Stoller JK. A review of augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:685-700. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500781?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22500781?tool=bestpractice.bmj.com)
69. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Jul 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nice.org.uk/guidance/ng115\)](https://www.nice.org.uk/guidance/ng115)
70. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-

blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-368. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026936?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026936?tool=bestpractice.bmj.com)

71. Fraughen DD, Ghosh AJ, Hobbs BD, et al. Augmentation therapy for severe alpha-1 antitrypsin deficiency improves survival and is decoupled from spirometric decline-A multinational registry analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Nov 1;208(9):964-74. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10870866\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10870866) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37624745?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37624745?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Gadek JE, Klein HG, Holland PV, et al. Replacement therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency: reversal of protease-antiprotease imbalance within the alveolar structures of PiZ subjects. *J Clin Invest*. 1981;68:1158-1165. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370909/pdf/jcinvest00475-0040.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC370909/pdf/jcinvest00475-0040.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7028785?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7028785?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 1987;316:1055-1062. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3494198?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3494198?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Barker AF, Iwata-Morgan I, Oveson L, et al. Pharmacokinetic study of alpha 1-antitrypsin infusion in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997;112:607-613. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315791?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9315791?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Hubbard RC, Sellers S, Czerski D, et al. Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency. *JAMA*. 1988;260:1259-1264. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3261353?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3261353?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; Focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Oct;35(10):1170-84. [Texto completo \(https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(16\)30309-6/fulltext\)](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(16)30309-6/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27772669?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27772669?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, et al. Lung transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2016;13(2):146-52. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.3109/15412555.2015.1048850\)](https://www.doi.org/10.3109/15412555.2015.1048850) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488418?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488418?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Carey EJ, Iyer VN, Nelson DR, et al. Outcomes for recipients of liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency-related cirrhosis. *Liver Transpl*. 2013;19:1370-1376. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019185?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019185?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14:805-815. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800714?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800714?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Levine SM, Anzueto A, Peters JI, et al. Medium term functional results of single-lung transplantation for end stage obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:398-402. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8049821?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8049821?tool=bestpractice.bmj.com)

81. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report - 2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1104-1122. [Texto completo \(http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2811%2901089-8/fulltext\)](http://www.jhltonline.org/article/S1053-2498%2811%2901089-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962018?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962018?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*. 1990;168 (Suppl):565-578. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117165?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2117165?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Stolk J, Camps J, Feitsma HI, et al. Pulmonary deposition and disappearance of aerosolised secretory leucocyte protease inhibitor. *Thorax*. 1995;50:645-650. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7638807?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7638807?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Gorin AB, Stewart PA. Differential permeability of endothelial and epithelial barriers to albumin flux. *J Appl Physiol*. 1979;47:1315-1324. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/536303?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/536303?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Llewellyn-Jones CG, Lomas DA, Stockley RA. Potential role of recombinant secretory leucoprotease inhibitor in the prevention of neutrophil mediated matrix degradation. *Thorax*. 1994;49:567-72. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912452?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7912452?tool=bestpractice.bmj.com)
86. American Thoracic Society. INBRX-101: a novel recombinant AAT-Fc fusion protein that achieves normal serum AAT levels with extended interval dosing for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency . May 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1\\_MeetingAbstracts.A5817\)](https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A5817)
87. Sandhaus RA. alpha1-Antitrypsin deficiency . 6: new and emerging treatments for alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):904-9. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/thx.2003.006551\)](https://www.doi.org/10.1136/thx.2003.006551) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454659?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15454659?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Clinicaltrials.gov. Alvelestat (MPH966) for the Treatment of ALpha-1 ANTitrypsin Deficiency (ATALANTa): NCT03679598. Jun 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679598\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03679598)
89. Kolodka TM, Finehold M, Woo SL. Hepatic gene therapy: efficient retroviral-mediated gene transfer into rat hepatocytes in vivo. *Somat Cell Mol Genet*. 1993;19:491-497. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7980740?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7980740?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Song S, Morgan M, Ellis T, et al. Sustained secretion of human alpha-1 antitrypsin from murine muscle transduced with adeno-associated virus vectors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:14384-14388. [Texto completo \(http://www.pnas.org/content/95/24/14384.long\)](http://www.pnas.org/content/95/24/14384.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826709?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826709?tool=bestpractice.bmj.com)
91. Narayanan P, Mistry PK. Update on Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Jun;15(6):228-235. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/cld.896\)](https://www.doi.org/10.1002/cld.896) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617155?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617155?tool=bestpractice.bmj.com)

92. Wooddell CI, Blomenkamp K, Peterson RM, et al. Development of an RNAi therapeutic for alpha-1-antitrypsin liver disease. *JCI Insight*. 2020 Jun 18;5(12):. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1172/jci.insight.135348\)](https://www.doi.org/10.1172/jci.insight.135348) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379724?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thoracic Surg*. 2007;83:241-251. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17184672?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17184672?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 1;200(11):1354-1362. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1164/rccm.201902-0383OC\)](https://www.doi.org/10.1164/rccm.201902-0383OC) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31365298?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31365298?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Hogarth DK, Delage A, et al. Evaluation of the Safety and Effectiveness of the Spiration Valve System for Single Lobe Treatment of Severe Emphysema in Patients with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Paper presented at: American Thoracic Society International Conference. 2018. San Diego, United States of America. [Texto completo \(https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1\\_MeetingAbstracts.A7754\)](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A7754)
96. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1151-1164. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC\)](https://www.doi.org/10.1164/rccm.201803-0590OC) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787288?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787288?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, et al. Predictors of mortality in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020-1026. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746543/pdf/v058p01020.pdf\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746543/pdf/v058p01020.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645964?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645964?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Seersholm N, Dirksen A, Kok-Jensen A. Airways obstruction and two-year survival in patients with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 1994;7:1985-1987. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875269?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7875269?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1922-65. [Texto completo \(https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/12000/aasld\\_practice\\_guidance\\_on\\_prevention,\\_diagnosis,.27.aspx\)](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/12000/aasld_practice_guidance_on_prevention,_diagnosis,.27.aspx)
100. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, et al. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med*. 1994 Nov;236(5):543-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7964431?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7964431?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Lhotta K, Vogel W, Meisl T, et al. Alpha1-antitrypsin phenotypes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Clin Sci (Lond)*. 1994 Dec;87(6):693-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7874861?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7874861?tool=bestpractice.bmj.com)



102. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, et al. The PiZ gene of alpha1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int.* 1995 Sep;48(3):844-50. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474674?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7474674?tool=bestpractice.bmj.com)
-

## Imagens



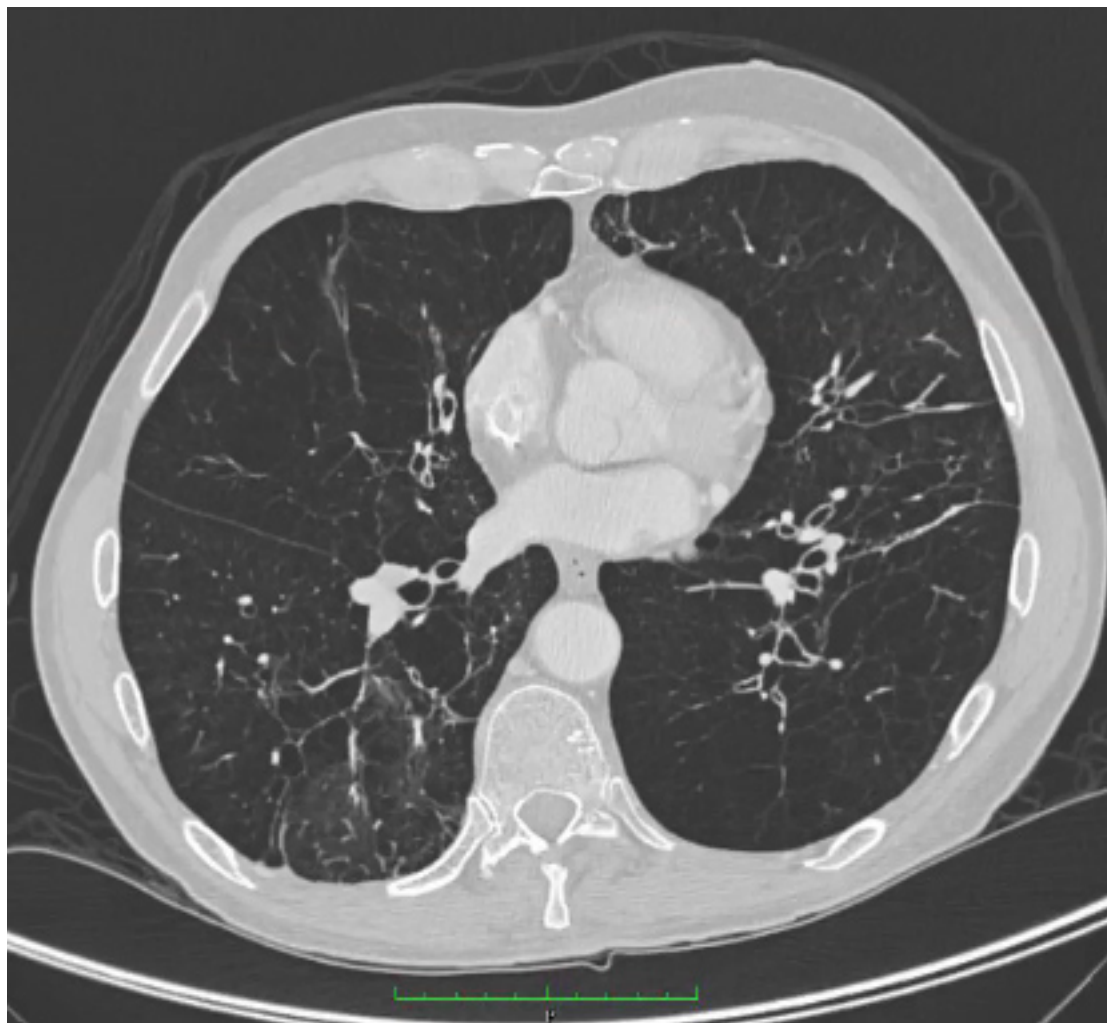
*Figura 1: Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização pósterio-anterior [PA])*

*Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*



*Figura 2: Radiografia torácica de deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) (visualização lateral)*

*Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*



*Figura 3: TC de enfisema avançado em paciente com deficiência de AAT*

*Da coleção pessoal de D. Kyle Hogarth, MD, FCCP; usado com permissão*

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

### Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ  
BMA House  
Tavistock Square  
London  
WC1H 9JR  
UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **D. Kyle Hogarth, MD, FCCP**

---

Professor

Pulmonary and Critical Care, University of Chicago, Chicago, IL

Declarações: DKH is a consultant for Grifols, Takeda, and Wave Life Sciences, and gives lectures for Takeda; Grifols and Takeda are both makers of alpha-1 antitrypsin related products. DKH serves on the MASEK committee for the Alpha One Foundation, and is part of the A1BC study sponsored by the National Institutes of Health and the Alpha One Foundation. DKH is an author of a number of references cited in this topic.

### // Agradecimentos:

Dr D. Kyle Hogarth would like to gratefully acknowledge Dr Paul J. Hutchison, a previous contributor to this topic.

Declarações: PJH declares that he has no competing interests.

### // Pares revisores:

#### **Jane Deng, MD**

---

Assistant Professor of Medicine

David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA

Declarações: JD declares that she has no competing interests.

#### **Franck Rahaghi, MD**

---

Chair of Quality

Director, Pulmonary Hypertension Clinic, Head, Pulmonary Education and Rehabilitation, Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care, Cleveland Clinic Florida, Weston, FL

Declarações: FR has been a consultant and speaker and has received funding from Baxter Healthcare and CSL Behring.

#### **Graeme P. Currie, MD, FRCP**

---

Consultant Chest Physician

Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK

Declarações: GPC declares that he has no competing interests.