

# REALIZAÇÃO DE TESTE GENÉTICO PARA DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA EM PACIENTES USUÁRIOS DO SUS E PORTADORES DE DPOC: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

## CONDUCTING GENETIC TESTING FOR ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN SUS PATIENTS WITH COPD: AN EXPERIENCE REPORT

MARÍLIA GABRIELLA MENDES MARANHÃO<sup>1</sup>, ANA PATRÍCIA MIRANDA DE SOUSA<sup>1</sup>, ALINE LUIZA RIBEIRO<sup>1</sup>, STANLEY JAMES FANSTONE PINA<sup>1</sup>

1. Evangelical University of Goiás-Unievangélica, Anápolis-GO, Brazil.

### RESUMO

**Introdução:** A alfa-1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína sintetizada principalmente pelos hepatócitos, atuando como inibidora de elastase neutrofílica, protegendo o tecido pulmonar contra degradação. A deficiência de AAT (DAAT) é um distúrbio hereditário, transmitido de forma autossômica codominante, associado ao gene SERPINA1. Esse distúrbio está fortemente relacionado ao desenvolvimento e progressão da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), levando a recomendações de rastreio pela OMS em pacientes diagnosticados. No Brasil, devido à miscigenação, a prevalência da DAAT em portadores de DPOC é semelhante à observada em outros países. **Relato de Experiência:** O estudo ocorreu durante o evento “Saúde na Praça” em Goiânia, em 20/11/2024, com a realização de testes genéticos em pacientes com diagnóstico de DPOC documentado por espirometria. Foram incluídos pacientes tabagistas, ex-tabagistas e não tabagistas. A coleta foi realizada por meio de swab oral (saliva) e as amostras foram enviadas para sequenciamento completo do gene SERPINA1. Os pacientes forneceram informações de contato e os resultados serão disponibilizados em até 90 dias. A ação também incluiu orientações médicas sobre DAAT e seus desdobramentos, destacando que 90% dos participantes desconheciam a condição. **Considerações Finais:** A identificação genética de DAAT em pacientes com DPOC oferece uma nova abordagem terapêutica, com reposição de AAT e aconselhamento preventivo para familiares. Tais ações promovem educação, inovação e melhorias na qualidade de vida, além de potencialmente reduzir custos de saúde ao evitar complicações da DPOC.

**Palavras chave:** Alfa-1-antitripsina, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), teste genético, Teste genético, DPOC.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alpha-1 antitrypsin (AAT) is a glycoprotein primarily synthesized by hepatocytes, acting as an inhibitor of neutrophilic elastase and protecting lung tissue from degradation. Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a hereditary disorder transmitted in an autosomal codominant manner and associated with the SERPINA1 gene. This condition is strongly linked to the development and progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), leading the WHO to recommend screening for AATD in all diagnosed patients. In Brazil, due to genetic admixture, the prevalence of AATD in COPD patients is similar to that observed in other countries. **Experience Report:** The study was conducted during the event “Saúde na Praça” in Goiânia on November 20, 2024, with genetic testing performed on patients with COPD diagnosed by spirometry. Smokers, former smokers, and non-smokers were included. Sample collection was performed using an oral swab (saliva), and the samples were sent for complete sequencing of the SERPINA1 gene. Patients provided contact information, and the results will be available within 90 days. The initiative also included medical guidance on AATD and its implications, highlighting that 90% of participants were unaware of the condition. **Final Considerations:** The genetic identification of AATD in COPD patients provides a new therapeutic approach, including AAT replacement therapy and preventive counseling for family members. Such initiatives promote education, innovation, and improvements in quality of life, while potentially reducing healthcare costs by preventing COPD complications.

**Keywords:** Alpha-1-antitrypsin (AAT), Alpha-1-antitrypsin deficiency, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Genetic test, Genetic testing, COPD.

## INTRODUÇÃO

A Alfa-1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína sintetizada em sua maioria pelos hepatócitos ( $\geq 80\%$ ), também encontrada em outros sítios, tais quais: pulmão, rim e intestino. A AAT é codificada pelo gene SERPINA1, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q32.1).<sup>1-4</sup> É também conhecida como protease inibitor (Pi), a qual atua ativamente na inibição da elastase neutrofílica, tripsina e protease-3 e, conseqüentemente, protege o tecido pulmonar da excessiva degradação proteolítica da elastina, bem como também de injúrias externas, a saber, exposição ao tabagismo.

A deficiência de AAT, conquanto seja um distúrbio raro, é o distúrbio hereditário mais comum em adultos, originado por mutação no gene SERPINA1, distúrbio este transmitido por herança mendeliana simples de forma autossômica codominante por meio de dois alelos, um de cada progenitor.<sup>5</sup> Sabe-se da existência de aproximadamente 125 variantes deste gene, classificadas como normais, deficientes, nulas e disfuncionais.

O genótipo normal Pi\*MM está presente em aproximadamente 80-95% da população e expressa 100% da AAT sérica. Os cinco principais genótipos deficientes (Pi\*MS, Pi\*SS, Pi\*MZ, Pi\*SZ e Pi\*ZZ) estão presentes nos 5-20% restantes da população e expressam 80%, 60%, 55%, 40% e 15% da AAT sérica, respectivamente.<sup>2,3,5</sup>

A forte relação entre DPOC e a deficiência de AAT motivou a OMS na recomendação de 1999, quanto designou rastreio de DAAT ao menos uma vez durante a vida em todos os pacientes com diagnóstico de DPOC.<sup>6</sup>

Epidemiologicamente, a DAAT tem maior prevalência entre caucasianos de ascendência europeia.<sup>1,3</sup> Contudo, considerando a alta taxa entre imigrantes europeus no território

brasileiro e a consequente miscigenação presente, foi visto no único estudo transversal realizado entre os anos de 2011 e 2012 (estudo que reuniu os cinco principais centros nas diversas regiões do Brasil), que a prevalência de deficiência de AAT em paciente com DPOC foi semelhante à encontrada na maioria dos outros países.<sup>3</sup>

Diante do exposto, por iniciativa privada, foram doados kits para realização de testes genéticos a partir de swab-oral (por saliva) para detectar possíveis pacientes portadores de DPOC que eventualmente não tenham recebido diagnóstico de deficiência de AAT.

A partir da identificação de pacientes com genótipos deficientes, contempla-se possibilidade de tratamento com terapia de aumento, com administração intravenosa de inibidor de proteinase alfa-1 derivado de plasma humano, extrapolando para permitir abordagem quanto ao aconselhamento genético aos familiares próximos.

O presente relato tem como principal objetivo ressaltar a correlação entre o desenvolvimento e progressão da DPOC com a deficiência de AAT.

O intuito de realizar testes genéticos, possibilitará a criação de um banco de dados que permitirá identificar os genótipos dos pacientes, distinguindo-os conforme os graus de deficiência de AAT (em moderados a graves) e oferecendo-lhes tratamento adequado conforme as suas condições.

Futuramente vislumbra-se uma redução nos números de internações por descompensações nessa população de pacientes que apresentam não apenas o DPOC como também a DAAT, reduzindo ainda custos nos cuidados com saúde e permitindo melhor qualidade de vida.<sup>7</sup>

## RELATO DE EXPERIÊNCIA

O relato de experiência ocorreu no evento intitulado “Saúde na praça”, que ocorreu em 20/11/2024 na cidade de Goiânia, GO. Evento este que possibilitou a coleta de material para realização de testes genéticos para pesquisa de DAAT em pacientes com DPOC.

Foram selecionados pacientes com diagnóstico de DPOC documentado por espirometria. Não houve limitação quanto à idade e tempo de diagnóstico. Havia pacientes tabagistas e ex-tabagistas, bem como pacientes que nunca foram expostos ao tabaco.

A testagem genética ocorreu por meio de coleta de material salivar (swab-oral), com os kits próprios para armazenamento. As amostras foram devidamente alocadas e enviadas para um centro laboratorial. O sequenciamento completo do gene SERPINA1 será realizado e os resultados estarão disponíveis num prazo estimado de até 90 dias, a contar da data de envio. Para realização do teste genético, foram selecionados pacientes com diagnóstico de DPOC por espirometria, sem conhecimento prévio quanto à coexistência de deficiência de AAT.

Os pacientes, que realizaram o teste, preencheram um formulário com dados pessoais que continham telefones (ao menos dois), endereço físico e de email. Os resultados obtidos serão posteriormente disponibilizados à equipe médica, mediante login e senha.

No mesmo dia, os retornos ambulatoriais foram alocados para que possibilitassem a entrega dos resultados.

A ação realizada no dia da coleta dos testes, envolveu não apenas coleta das amostras pelos médicos residentes presentes, mas também foi um momento em que possibilitou a

orientação dos pacientes quanto aos possíveis desdobramentos.

Cerca de 90% dos pacientes presentes desconheciam acerca da deficiência de AAT e puderam se atualizar durante o momento de ação.

Os resultados futuros possibilitarão ampliar opções de tratamento à população com DPOC, além de possibilitar também o aconselhamento genético e comportamental.

## DISCUSSÃO

A iniciativa da realização de teste genético para rastreamento quanto à deficiência de AAT em pacientes com DPOC é louvável quando entende-se a forte correção e coexistência das duas condições. A deficiência de AAT tem alta taxa de subdiagnóstico, levando-se em conta, primariamente, a subestimação quanto à epidemiologia previamente conhecida, contudo, quando considera-se o Brasil como um país com alta miscigenação, os estudos notaram taxas epidemiológicas semelhantes às encontradas nos países europeus.<sup>3</sup>

Conhecer os pacientes de um espectro, de forma a mapeá-los geneticamente, permite a identificação do correto diagnóstico, além de possibilitar a extensão dos cuidados aos familiares, com aconselhamento genético e orientações no intuito de poupar exposições.

O tratamento com reposição de AAT exógena (por via injetável) é um tratamento viável à população com deficiência, uma vez que impacta na progressão da doença.<sup>2,4,8</sup>

O acesso à terapia medicamentosa é ainda limitado pelo alto custo, contudo temos assistido pacientes que adquiriram o tratamento pelas vias judiciais, junto ao Ministério Público, com resultados satisfatórios na não progressão da DPOC.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Paciente, O DPOC é uma doença progressiva, vastamente conhecida por suas complicações e impacto na vida do paciente portador<sup>7</sup>. Com o advento do avanço tecnológico que ampliou métodos de diagnóstico e investigação, notou-se que muitos pacientes com DPOC também apresentavam deficiência de AAT, embora este com o diagnóstico tardio.

Com a detecção e mapeamento genético desta população, pode-se ter acesso a novas possibilidades na linha de cuidados, implementando assim terapia de reposição injetável, de forma a diminuir a progressão da doença e, ainda assim, trazer aconselhamento genético aos familiares. Tal ação, além de educativa e inovadora, configura-se como um passo importante no combate à progressão da DPOC.

## REFERÊNCIAS

1. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. Arch Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645-59.
2. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVCO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. J Bras Pneumol. 2021 May 31;47(3):e20200380.
3. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, Lundgren F, Miravittles M, Gondim HD, Santos G Junior, Alves MA, Oliveira MV, Souza AA, Sales MP, Jardim JR. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. J Bras Pneumol. 2016 Sep-Oct;42(5):311-6.
4. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2017 Nov 30;50(5):1700610.

5. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 1;185(3):246-59.
  6. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martínez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443; PMCID: PMC10066569.
  7. Scabello RT, Camelier A, Russo ER, Melo TG. Potencial impacto na redução do número e nos custos de internações hospitalares em pacientes portadores de doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) por uma empresa privada no Brasil. JAFF. 2023 Feb 1;4(Suppl 1):105.
  8. Nascimento LF, Rabahi MF, Souza MV, Kozlowsky I, Farjun B, Fidalgo A. Custos sociais da DPOC: o impacto sobre os anos de vida saudável e a perda de produtividade no Brasil entre os anos de 2017 e 2022. JBES. 2024 Oct 2;16(2):87-9.
- 

### ENDEREÇO CORRESPONDÊNCIA

MARÍLIA GABRIELLA MENDES MARANHÃO  
Av. Universitária, s/n - Cidade Universitária, Anápolis - GO - Brasil.  
E-mail: mariliagabriellamaranhao@gmail.com

### EDITORIA E REVISÃO

#### Editores chefes:

Waldemar Naves do Amaral - <http://lattes.cnpq.br/4092560599116579> - <https://orcid.org/0000-0002-0824-1138>  
Tárik Kassem Saidah - <http://lattes.cnpq.br/7930409410650712> - <https://orcid.org/0000-0003-3267-9866>

#### Autores:

Marília Gabriella Mendes Maranhão - <http://lattes.cnpq.br/5077038938163938> - <https://orcid.org/0009-0004-5327-4790>  
Ana Patrícia Miranda de Sousa - <http://lattes.cnpq.br/5841207167310018> - <https://orcid.org/0009-0002-5602-0572>  
Aline Luiza Ribeiro - <http://lattes.cnpq.br/5042243947788315> - <https://orcid.org/0009-0005-1111-4542>  
Stanley James Fanstone Pina - <http://lattes.cnpq.br/2167831340046858> - <https://orcid.org/0009.0009.3867.6632>  
Revisão Bibliotecária: Romulo Arantes/ Izabella Goulart  
Revisão Ortográfica: Dario Alvares  
Recebido: 16/12/24. Aceito: 18/02/25. Publicado em: 28/02/2025.