



# Prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina e frequência alélica em pacientes com DPOC no Brasil

Rodrigo Russo<sup>1,2</sup>, Laura Russo Zillmer<sup>1</sup>, Oliver Augusto Nascimento<sup>1</sup>, Beatriz Manzano<sup>1</sup>, Ivan Teruaki Ivanaga<sup>1</sup>, Leandro Fritscher<sup>3</sup>, Fernando Lundgren<sup>4</sup>, Marc Miravittles<sup>5</sup>, Heicilainy Del Carlos Gondim<sup>6</sup>, Gildo Santos Junior<sup>7</sup>, Marcela Amorim Alves<sup>4</sup>, Maria Vera Oliveira<sup>8</sup>, Altay Alves Lino de Souza<sup>9</sup>, Maria Penha Uchoa Sales<sup>10</sup>, José Roberto Jardim<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Determinar a prevalência da deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT), bem como a frequência alélica, em pacientes com DPOC no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal com 926 pacientes com DPOC, com 40 anos ou mais, oriundos de cinco estados brasileiros. Todos os pacientes foram submetidos a dosagem de AAT em amostras de sangue seco por meio de nefelometria. Aqueles em que a concentração de AAT no sangue seco foi  $\leq 2,64$  mg/dl foram submetidos a dosagem sérica de AAT. Aqueles em que a concentração sérica de AAT foi  $< 113$  mg/dl foram submetidos a genotipagem. Quando os resultados foram discrepantes, foi realizado o sequenciamento do gene *SERPINA1*. Dos 926 pacientes com DPOC estudados, 85 apresentaram concentração de AAT em sangue seco  $\leq 2,64$  mg/dl, e 24 (2,6% da amostra) apresentaram concentração sérica de AAT  $< 113$  mg/dl. A distribuição genotípica nesse subgrupo de 24 pacientes foi a seguinte: PI\*MS, em 3 (12,5%); PI\*MZ, em 13 (54,2%); PI\*SZ, em 1 (4,2%); PI\*SS, em 1 (4,2%); e PI\*ZZ, em 6 (25,0%). Na amostra estudada, a prevalência global da deficiência de AAT foi de 2,8% e a prevalência do genótipo PI\*ZZ (deficiência grave de AAT) foi de 0,8%.

**Conclusões:** A prevalência da deficiência de AAT em pacientes com DPOC no Brasil é semelhante àquela encontrada na maioria dos países e reforça a recomendação de que se deve medir a concentração de AAT em todos os pacientes com DPOC.

**Descritores:** Deficiência de alfa 1-antitripsina/epidemiologia; Doença pulmonar obstrutiva crônica/epidemiologia; Alelos; alfa 1-antitripsina.

1. Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei (MG) Brasil.
3. Divisão de Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Divisão de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
5. Serviço de Neumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias – CIBERES – Barcelona, España.
6. Departamento de Pneumologia, Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi, Goiânia (GO) Brasil.
7. Departamento de Biologia Molecular, Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa – AFIP – São Paulo (SP) Brasil.
8. Divisão de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – HSPE-SP – São Paulo (SP) Brasil.
9. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
10. Departamento de Pneumologia, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

**Recebido:** 5 setembro 2015.

**Aprovado:** 9 maio 2016.

Trabalho realizado no Centro de Reabilitação Pulmonar, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP); na Divisão de Pneumologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS); na Divisão de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE); no Departamento de Pneumologia, Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi, Goiânia (GO); na Divisão de Pneumologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo (SP) e no Departamento de Pneumologia, Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

## INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma doença autossômica codominante que afeta principalmente os pulmões e o fígado.<sup>(1,2)</sup> A incidência da deficiência de AAT é de 1/2.000-5.000 nascidos vivos; a análise de um banco de dados de 4,4 bilhões de pessoas de 58 países estimou que 116 milhões têm o fenótipo MS ou MZ e que 3,4 milhões têm o fenótipo SS, SZ ou ZZ.<sup>(3,4)</sup>

A AAT é uma glicoproteína que consiste em uma cadeia de 394 aminoácidos e três cadeias laterais de carboidratos; é considerada o protótipo de uma superfamília de proteínas denominadas serpinas (inibidoras de proteases de serina). A AAT, também conhecida como *protease inhibitor* (PI), é codificada pelo gene *SERPINA1*, localizado no braço longo do cromossomo 14 (14q32.1), e inibe a elastase neutrofílica, a tripsina e a protease-3.<sup>(3,5,6)</sup>

Embora o tabagismo seja uma das principais causas de obstrução ao fluxo aéreo, estima-se que apenas 15-30% dos fumantes apresentem DPOC.<sup>(7-9)</sup> Apesar da clara relação entre tabagismo e DPOC, os efeitos do tabagismo em cada indivíduo variam.<sup>(10)</sup> Estudos demonstraram que a deficiência de AAT pode aumentar o impacto do tabagismo nos pulmões, resultando em aumento da taxa de declínio da função pulmonar e enfisema precoce em fumantes. Os alelos mutantes S e Z são os mais comumente envolvidos na deficiência grave de AAT.<sup>(11,12)</sup>

O fato de que a população brasileira é racialmente diversificada e inclui imigrantes de países europeus onde a frequência de alelos envolvidos em alterações pulmonares

## Endereço para correspondência:

Rodrigo Russo. Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, Praça Dom Helvécio, 74, Campus Dom Bosco (DCNAT), Sala 17, Fábrica, CEP 36301-160, São João Del Rei, MG, Brasil.

Tel.: 55 32 9931-5515 ou 55 32 3051-0132. E-mail: rodrigo\_russo@yahoo.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

precoces é elevada sugere que a deficiência de AAT seja subdiagnosticada no país. Embora no Brasil haja, segundo se estima, 5-7 milhões de pacientes com DPOC,<sup>(13)</sup> tanto a prevalência da deficiência de AAT como a frequência alélica permanecem desconhecidas nessa população. Portanto, o objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da deficiência de AAT e a frequência alélica em pacientes com DPOC oriundos de cinco estados brasileiros.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo (Protocolo no. 0633/10), na cidade de São Paulo (SP), bem como pelos comitês de ética em pesquisa de todos os centros participantes. Entre julho de 2011 e agosto de 2012, foram avaliados 1.073 pacientes com DPOC acompanhados em qualquer um dos seis centros participantes (dois no Nordeste, dois no Sudeste, um no Sul e um no Centro-Oeste).

### Pacientes

Os critérios de inclusão foram os seguintes: ter 40 anos ou mais; ter recebido diagnóstico de DPOC (com base na história clínica e nos resultados da espirometria, incluindo relação  $VEF_1/CVF$  pós-broncodilatador em porcentagem do previsto —  $VEF_1/CVF\%$  — abaixo do limite inferior da normalidade) e ter-se mantido estável durante pelo menos quatro semanas.<sup>(14)</sup> Os critérios de exclusão foram os seguintes: ter recebido diagnóstico de qualquer outra doença pulmonar ou doença sistêmica capaz de aumentar a concentração sérica de AAT (incluindo infecções e processos inflamatórios); ter recebido diagnóstico de deficiência de AAT anteriormente; ser parente de um caso-índice de deficiência de AAT e ter asma (Figura 1).

O objetivo era incluir 200 pacientes com DPOC de cada centro participante. No fim do período de estudo,

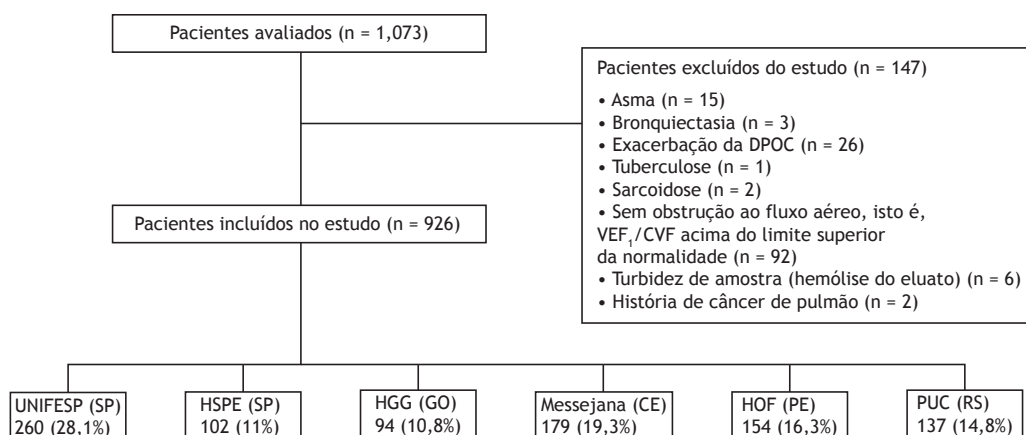
não foram incluídos mais pacientes, independentemente de o número desejado de pacientes por centro ter sido alcançado ou não.

### Espirometria

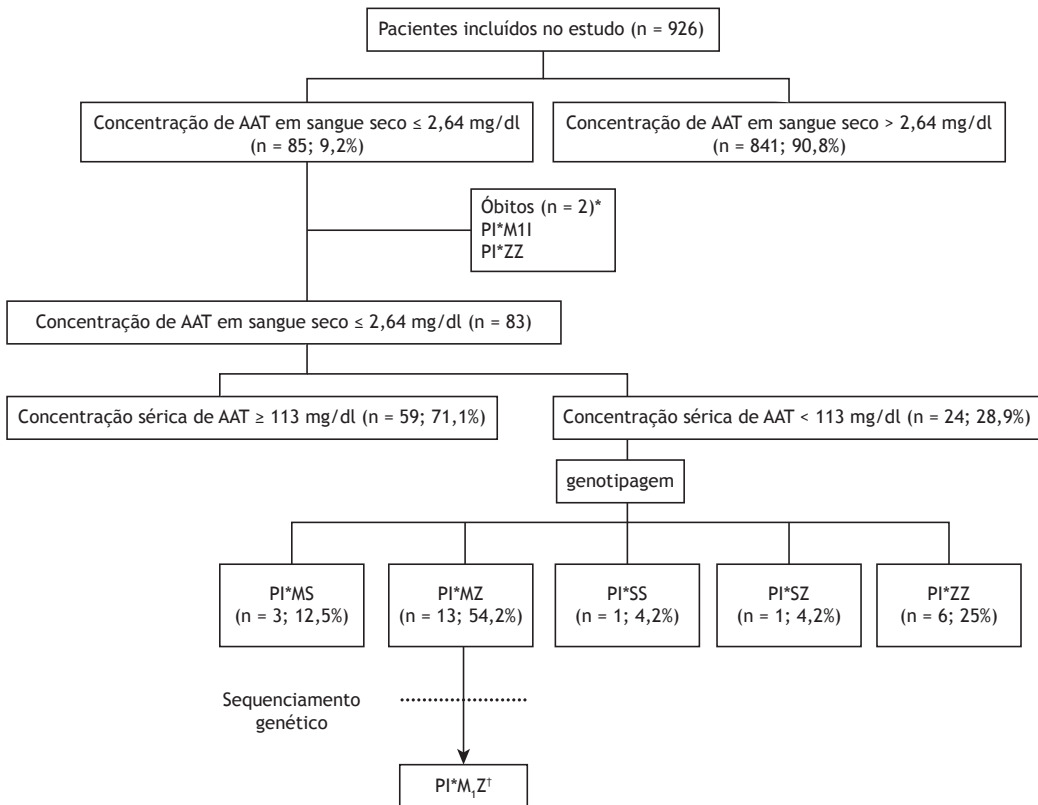
Os valores de referência para calcular a CVF em porcentagem do previsto, o  $VEF_1$  em porcentagem do previsto e  $VEF_1/CVF\%$  basearam-se nas equações do *National Health and Nutrition Examination Survey*.<sup>(15)</sup> A espirometria foi realizada com um espirômetro portátil (Easy One®; nnd Medical Technologies, Inc., Andover, MA, EUA). Em todos os centros participantes, foram usados os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society*.<sup>(16)</sup>

### Dosagem de AAT

O estudo foi dividido em três fases. Na primeira fase, todos os pacientes foram submetidos a dosagem de AAT em amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro, a fim de identificar aqueles com possível diagnóstico de deficiência de AAT. Na segunda fase, os pacientes com concentração de AAT no sangue seco  $\leq 2,64$  mg/dl (suspeita de deficiência de AAT) foram submetidos a dosagem sérica de AAT.<sup>(17)</sup> Finalmente, na terceira fase, os pacientes com concentração sérica de AAT  $< 113$  mg/dl foram submetidos a genotipagem. Quando houve discrepância entre os resultados da dosagem sérica e a genotipagem, foi realizado o sequenciamento genético (Figura 2). Para determinar a sensibilidade e a especificidade do método do eluato, Zillmer et al. usaram o método *bootstrap* de reamostragem, comparando os valores de AAT medidos no soro com os medidos em eluatos de amostras de sangue seco, a fim de determinar um ponto de corte para AAT em eluatos; o valor obtido foi de 2,02 mg/dl (IC97%: 1,45-2,64).<sup>(17)</sup> Todos os pacientes nos quais a concentração de AAT no sangue seco foi menor que 2,64 mg/dl foram submetidos a dosagem sérica de AAT para evitar que a deficiência de AAT não fosse diagnosticada.



**Figura 1.** Fluxograma dos pacientes incluídos no estudo e sua distribuição, por centro participante. UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo; HSPE-SP: Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; HGG: Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi; Messejana: Hospital de Messejana; HOF: Hospital Otávio de Freitas; e PUC: Pontifícia Universidade Católica.



**Figura 2.** Fluxograma do rastreamento da deficiência de alfa 1-antitripsina (AAT) e distribuição dos genótipos. PI: *protease inhibitor*. \*Embora 2 pacientes tenham morrido antes que se realizasse a dosagem sérica de AAT, o sequenciamento do gene *SERPINA1* foi realizado com amostras de sangue seco previamente colhidas em papel-filtro. <sup>1</sup>Apenas 1 paciente PI\*MZ foi submetido a sequenciamento genético, em virtude da discrepância entre os resultados da dosagem sérica de AAT e a genotipagem.

### Genotipagem

Amostras de sangue foram colhidas em cartões de papel-filtro (Whatman 903, lote W101; Whatman/GE Healthcare, Florham Park, NJ, EUA). Os cartões foram transportados para o Laboratório Central do Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, na cidade de São Paulo (SP), a temperatura constante de  $-20^{\circ}\text{C}$ , de acordo com as normas aplicáveis da *International Air Transport Association*. Todos os cartões foram armazenados a  $-20^{\circ}\text{C}$  para análise ulterior (dosagem de AAT no sangue seco, genotipagem e sequenciamento do gene *SERPINA1*). As amostras de soro e eluato foram analisadas em um sistema Siemens BNII (Siemens Healthcare, Indianapolis, IN, EUA), em julho de 2012.

Para a extração do DNA, as amostras de sangue seco foram removidas dos cartões com um furador de papel de 6 mm, e o DNA foi extraído com o *QIAamp DNA Blood Mini Kit* (QIAGEN, Hilden, Alemanha), conforme as instruções do fabricante. Para a identificação dos alelos S e Z nos éxons 3 e 5, respectivamente, foi usada a PCR em tempo real com *TaqMan® SNP Genotyping Assays* (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). Todos os pacientes com deficiência de AAT, mas sem alelos S e Z foram submetidos a sequenciamento do gene *SERPINA1* (éxons 2-5) a fim de identificar outros polimorfismos descritos na literatura.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em forma de média  $\pm$  desvio-padrão, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas em forma de números absolutos e proporções. Os dados foram inseridos em um banco de dados Oracle e analisados por meio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

### RESULTADOS

Dos 1.073 pacientes que estavam sendo acompanhados em qualquer um dos seis centros participantes durante o período de estudo, 926 preencheram os critérios de elegibilidade e, portanto, foram incluídos no estudo (Figura 1). As características demográficas dos pacientes incluídos no presente estudo são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres no tocante à prevalência da deficiência de AAT, e dois terços dos participantes eram brancos. Embora ex-fumantes tenham predominado (83,9% da amostra), 36 (3,7%) dos pacientes nunca fumaram; 410 pacientes (44,3% da amostra) apresentavam índice de massa corporal normal, e 56 (6%) estavam abaixo do peso. Como esperado para pacientes com DPOC,  $\text{VEF}_1/\text{CVF}$

e VEF<sub>1</sub> em porcentagem do previsto foram baixos, caracterizando distúrbio ventilatório obstrutivo.

Dos 926 pacientes com DPOC incluídos no estudo, 85 apresentaram concentração de AAT no sangue seco ≤ 2,64 mg/dl e, portanto, suspeita de deficiência de AAT. Desses 85 pacientes, 2 morreram. Portanto, 83 pacientes foram submetidos a dosagem sérica de AAT. Desses 83 pacientes, 24 apresentaram concentração sérica de AAT < 113 mg/dl e, portanto, foram submetidos a genotipagem. A distribuição dos genótipos foi a seguinte: PI\*MS, em 3 (12,5%); PI\*MZ, em 13 (54,2%); PI\*SZ, em 1 (4,2%); PI\*SS, em 1 (4,2%) e PI\*ZZ, em 6 (25%). Embora a dosagem sérica de AAT não tenha sido realizada nos 2 pacientes que apresentaram concentração de AAT no sangue seco ≤ 2,64 mg/dl e morreram, foram realizados genotipagem e sequenciamento do gene *SERPINA1* a partir das amostras de sangue seco colhidas previamente, as quais haviam sido armazenadas a -20°C para análise ulterior. A distribuição dos genótipos foi a seguinte:

**Tabela 1.** Características demográficas dos 926 pacientes com DPOC incluídos no presente estudo.

Característica	Pacientes com DPOC (N = 926)
Gênero, n (%)	
Masculino	522 (56,4)
Feminino	404 (43,6)
Idade, média ± dp	
Idade, anos	67,3 ± 10,5
Raça/etnia, n (%)	
Branca	612 (66,1)
Não branca	314 (33,9)
Tabagismo, n (%)	
Fumantes	113 (12,2)
Não fumantes	777 (83,9)
Nunca fumaram	36 (3,9)
Função pulmonar, média ± dp	
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,45 ± 0,10
VEF <sub>1</sub> /CVF, % do previsto	61,0 ± 13,8
CVF, l	2,43 ± 0,76
CVF, % do previsto	75,6 ± 20,2
VEF <sub>1</sub> , l	1,12 ± 0,45
VEF <sub>1</sub> , % do previsto	42,9 ± 17,0

**Tabela 2.** Características demográficas de um subgrupo de 24 pacientes com DPOC com concentração sérica de alfa 1-antitripsina < 113 mg/dl, por genótipo.<sup>a</sup>

Característica	Genótipo					p*
	PI*MS	PI*MZ	PI*SS	PI*SZ	PI*ZZ	
Gênero masculino, n (%)	2 (16,7)	7 (58,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	0,07
Idade, anos	69,3 ± 9,4	69,0 ± 10,1	59,0	74,0	47,0 ± 2,3	< 0,001
Carga tabágica, anos-maço	55,0	53,5 ± 41,1	40,0	12,6	19,1 ± 16,7	0,07
VEF <sub>1</sub> pós-BD, % do previsto	33,8 ± 8,3	41,1 ± 14,0	54,7	45,8	37,5 ± 19,9	0,63
VEF <sub>1</sub> /CVF	49,4 ± 5,8	57,4 ± 9,0	59,0	56,5	55,7 ± 12,6	0,92
AAT sérica, mg/dl	100 ± 13,5	93,7 ± 14,0	93,8	66,0	27,1 ± 4,8	< 0,001
Pontuação na escala MRC	2,6 ± 1,1	2,7 ± 1,0	3,0	2,0	3,3 ± 1,6	0,27
Pontuação no CAT, total	20,3 ± 6,4	16,6 ± 7,3	30	18	17,8 ± 6,3	0,42
Pacientes, n	3	13	1	1	6	N/A

PI: *protease inhibitor*; AAT: alfa 1-antitripsina; MRC: *Medical Research Council*; BD: broncodilatador; e CAT: *COPD Assessment Test*. <sup>a</sup>Valores expressos em forma de média ± dp, exceto onde indicado. \*PI\*ZZ vs. os demais genótipos.

PI\*M<sub>1</sub>I, em 1 e PI\*ZZ, em 1 (Figura 2). Em virtude dos resultados discrepantes e das mortes, foi realizado o sequenciamento genético, e os seguintes genótipos foram encontrados: PI\*M<sub>1</sub>Z, PI\*M<sub>1</sub>I e PI\*ZZ. Esses genótipos foram incluídos em uma segunda análise de frequência alélica, e os resultados foram os seguintes: PI\*M, 28,8%; PI\*M<sub>1</sub>, 3,8%; PI\*S, 11,5%; PI\*Z, 53,8% e PI\*I, 1,9%.

A Tabela 2 mostra as características demográficas de um subgrupo de 24 pacientes com concentração de AAT no sangue seco ≤ 2,64 mg/dl e concentração sérica de AAT < 113 mg/dl. Como esperado, os pacientes com o genótipo PI\*ZZ eram mais jovens e apresentaram concentração sérica de AAT menor que a observada naqueles com outros genótipos (p < 0,001). No entanto, não houve diferenças entre os genótipos dos pacientes no tocante ao gênero, história de tabagismo, valores espirométricos, pontuação na escala *Medical Research Council* e pontuação no *COPD Assessment Test*.

Nos 926 pacientes com DPOC incluídos no presente estudo, a prevalência global da deficiência de AAT foi de 2,8% e a prevalência do genótipo PI\*ZZ (deficiência grave de AAT) foi de 0,8%. A análise da frequência alélica no subgrupo de pacientes com concentração sérica de AAT < 113 mg/dl (incluindo os alelos encontrados nos 2 pacientes que morreram, nos quais a concentração de AAT no sangue seco foi ≤ 2,64 mg/dl) revelou frequências de 53,8%, 11,5% e 1,9% para os alelos Z, S e I, respectivamente (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequência alélica em um subgrupo de 24 pacientes com DPOC com concentração sérica de alfa 1-antitripsina < 113 mg/dl, incluindo os alelos encontrados em 2 pacientes com concentração de alfa 1-antitripsina em sangue seco ≤ 2,64 mg/dl, ambos os quais morreram.

Alelo	n	%
M	15	28,8
M <sub>1</sub>	2	3,8
S	6	11,5
Z	28	53,8
I	1	1,9
Total	52	100

Os genótipos incluem os de 2 pacientes que morreram (PI\*M<sub>1</sub>I e PI\*ZZ) antes que se realizasse a dosagem sérica de alfa 1-antitripsina. PI: *protease inhibitor*.

**Tabela 4.** Genótipos envolvidos na deficiência de alfa 1-antitripsina, por mutação do gene *SERPINA1* (genótipo) e por centro participante.

Região/estado do Brasil	Genótipo					
	PI*MZ	PI*ZZ	PI*MS	PI*SS	PI*SZ	PI*M <sub>1</sub> I
Nordeste/Ceará	3	3	1	-	-	-
Nordeste/Recife	-	-	1	1	-	-
Centro-Oeste/Goiás	-	5	-	-	-	-
Sudeste/São Paulo	3	3	-	-	-	1
Sul/Rio Grande do Sul	2	1	1	-	1	-

PI: *protease inhibitor*.

A Tabela 4 mostra a prevalência dos genótipos entre as cinco regiões do Brasil.

## DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a mostrar a prevalência da deficiência de AAT e a frequência alélica em uma população de pacientes com DPOC no Brasil. A prevalência da deficiência de AAT (2,8%) e do alelo Z (0,8%) foi semelhante à encontrada em outros países.<sup>(18,19)</sup>

A decisão de usar o intervalo de confiança máximo do ponto de corte para AAT em eluatos<sup>(17)</sup> deveu-se à necessidade de identificar todos os indivíduos nos quais havia suspeita de deficiência de AAT e que deveriam, portanto, ser submetidos a genotipagem, minimizando assim as chances de não identificar pacientes com deficiência de AAT. Embora a deficiência de AAT seja uma das doenças genéticas mais comuns, sua prevalência é baixa. No entanto, os resultados finais do presente estudo teriam sido afetados caso algum paciente com deficiência de AAT não tivesse sido identificado. Não obstante, o uso do intervalo de confiança máximo resultou na reavaliação de mais pacientes.<sup>(17)</sup> O ponto de corte de 113 mg/dl foi usado na tentativa de identificar não só os pacientes com deficiência grave de AAT, mas também aqueles com deficiência moderada.<sup>(20-22)</sup>

Apesar das diferenças metodológicas e do fato de que nem todos os participantes foram submetidos a genotipagem, nossos resultados referentes ao alelo PI\*Z são semelhantes aos encontrados na literatura.<sup>(11,18,23)</sup> A frequência do alelo mutante PI\*Z e de outros alelos relacionados com a deficiência de AAT no presente estudo pode ser explicada pelo grande número de imigrantes da Europa, principalmente de países onde a prevalência da deficiência de AAT é alta, como Portugal e Itália.<sup>(23-26)</sup>

Embora a análise de amostras de sangue seco seja particularmente útil como um teste inicial de rastreamento da deficiência de AAT, não é suficiente para o diagnóstico definitivo. A história clínica, o exame físico e a história familiar devem ser levados em conta na interpretação dos resultados, que devem ser confirmados pela medição da concentração sérica de AAT em pacientes com suspeita de deficiência de AAT. Se os resultados da análise de amostras de sangue seco forem confirmados pela dosagem sérica de ATT, genotipagem e ou fenotipagem são necessárias para o diagnóstico definitivo.

Os profissionais de saúde que prestam cuidados a pacientes com DPOC devem ter em mente que 2,8% dos pacientes com DPOC têm algum grau de deficiência de AAT. Nosso estudo reforça o conhecimento de que a deficiência de AAT é uma das doenças genéticas mais prevalentes. Justifica-se a realização de mais estudos, já que um diagnóstico de deficiência de AAT pode ter grande impacto na prevenção da DPOC, especialmente em jovens fumantes. Além disso, nosso achado de que a prevalência do genótipo PI\*ZZ na população estudada é de 0,8% mostra que a deficiência grave de AAT está presente em pacientes com DPOC no Brasil e reforça a recomendação de 1999 da Organização Mundial da Saúde de que todos os pacientes com DPOC devem ser avaliados uma vez quanto à presença de deficiência de AAT por meio de um teste quantitativo. Aqueles cuja avaliação apresentar resultados anormais devem ser submetidos a tipagem de PI.<sup>(27)</sup> A dosagem de AAT em pacientes com DPOC também foi recomendada pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society*<sup>(11)</sup> e, mais recentemente, pela *Canadian Thoracic Society*.<sup>(28)</sup> No entanto, esses pacientes geralmente se apresentam mais jovens (com menos de 45 anos), com enfisema no lobo inferior. O rastreamento familiar é útil, pois propicia o aconselhamento apropriado. Poucos países são tão racialmente diversificados como o Brasil, que é povoado por um grande número de imigrantes, incluindo asiáticos, africanos, árabes e, em particular, europeus. Os portugueses trouxeram séculos de miscigenação genética entre os europeus, incluindo celtas, romanos, alemães e lusitanos. As diferenças quanto à prevalência dos genótipos entre as cinco regiões do Brasil podem ser atribuídas às diferentes origens de imigrantes.

Uma limitação do presente estudo é que nem todos os participantes foram submetidos a genotipagem. No entanto, a concentração sérica de AAT foi medida em todos os pacientes com o uso do intervalo de confiança máximo, evitando assim que a deficiência de AAT não fosse diagnosticada.

A prevalência da deficiência de AAT em pacientes com DPOC no Brasil foi semelhante à encontrada na maioria dos países, não obstante a diversidade racial da população brasileira. A verdadeira prevalência da deficiência de AAT nessa população pode ser mais bem determinada por meio da investigação de recém-nascidos. Estudos genéticos para determinar a ascendência dessa população são fundamentais para

estabelecer uma correlação entre os alelos mutantes e a verdadeira ascendência dos indivíduos.

### AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Siemens o apoio técnico e científico, que foi crucial para a elaboração do

presente estudo. Gostaríamos também de agradecer à Grifols Brasil Ltda. o apoio para a criação do banco de dados. Finalmente, gostaríamos de agradecer à Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP) o apoio técnico para a realização das medições laboratoriais.

### REFERÊNCIAS

- Fagerhol MK, Laurell CB. The polymorphism of "prealbumins" and alpha-1-antitrypsin in human sera. *Clin Chim Acta*. 1967;16(2):199-203. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(67\)90181-7](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(67)90181-7)
- Lai EC, Kao FT, Law ML, Woo SL. Assignment of the alpha 1-antitrypsin gene and a sequence-related gene to human chromosome 14 by molecular hybridization. *Am J Hum Genet*. 1983;35(3):385-92.
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
- de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*. 2002;122(5):1818-29. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.5.1818>
- Stockley RA. The pathogenesis of chronic obstructive lung diseases: implications for therapy. *QJM*. 1995;88(2):141-6.
- Janoff A. Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):417-33.
- Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ, et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1770-8. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9706014>
- Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61(11):935-9. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2006.062802>
- Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms. *Pharmacogenetics*. 1991;1(2):102-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00008571-199111000-00008>
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>
- de Serres FJ, Blanco I, Fernández-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(5):382-97. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00143.x>
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
- Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-69. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00099306>
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):179-87. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792>
- Zillmer LR, Russo R, Manzano BM, Ivanaga I, Nascimento OA, Souza AA, et al. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD. *J Bras Pneumol*. 2013;39(5):547-54. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132013000500004>
- Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.89.3.370>
- de la Roza C, Costa X, Vidal R, Vilá S, Rodríguez-Frias F, Jardí R, et al. Screening program for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease, using dried blood spots on filter paper [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(1):8-12.
- Costa X, Jardí R, Rodríguez F, Miravittles M, Cotrina M, Gonzalez C, et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur Respir J*. 2000;15(6):1111-5.
- Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardí R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35(5):960-8. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00069709>
- Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, Ottaviani S, Zorzetto M, Gorrini M, et al. Laboratory diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Transl Res*. 2007;150(5):267-74. Erratum in: *Transl Res*. 2008;151(4):232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2007.08.001>
- Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59. <http://dx.doi.org/10.1157/13095974>
- Blanco I, Fernández E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet*. 2001;60(1):31-41. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600105.x>
- Sitkauskiene B, Serapinas D, Blanco I, Fernández-Bustillo E, Janciauskiene S, Sakalauskas R. Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respir Med*. 2008;102(11):1654-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2008.07.003>
- Blanco I, de Serres FJ, Cárcaba V, Lara B, Fernández-Bustillo E. 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;12(10 HCC):e7434.
- Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
- Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2012;19(2):109-16. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/920918>