

## Características clínicas de pacientes heterozigotos para o gene da alfa 1-antitripsina

### *Clinical characteristics of patients heterozygous for the alpha1-antitrypsin gene*

Rafael Deyrmandjian Rosalino, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

#### RESUMO

**Introdução:** A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma doença genética rara causada por mutações no gene SERPINA1, que codifica o inibidor da protease alfa-1 antitripsina. A deficiência de alfa-1 antitripsina grave predispõe os indivíduos à doença pulmonar obstrutiva crônica e à doença hepática. Supõe-se que mais de 85% dos casos não são diagnosticados. A prevalência da afecção não é conhecida no Brasil. O teste para deficiência de alfa-1 antitripsina é recomendado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, de acordo com a Organização Mundial da Saúde e o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. O diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina é baseado em resultados de exames laboratoriais. A abordagem diagnóstica padrão envolve a avaliação dos níveis séricos de alfa-1 antitripsina, seguida de teste genético, para detectar a mutação específica. Um desses testes disponíveis no Brasil é o A1AT Genotyping Test, que analisa as 14 mutações mais prevalentes na deficiência de alfa-1 antitripsina, utilizando DNA extraído de um swab bucal ou de uma gota de sangue em papel-filtro. **Objetivo:** Identificar a prevalência de pacientes com mutações do gene SERPINA1 atendidos nos ambulatórios de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" em São Paulo, com ênfase especial nos casos heterozigotos. **Métodos:** Estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo realizado entre maio e agosto de 2022. A coleta de dados foi realizada de forma aleatória, com kits fornecidos pelo laboratório Grifols. Foram avaliados os prontuários dos pacientes com genótipo heterozigoto e coletadas informações referentes às avaliações clínica, funcional e radiológica. **Resultados:** Foram avaliados 80 pacientes, sendo que destes, 66 apresentavam fenótipo PiMM (Normal) e 14 alelos heterozigotos. Em relação aos alelos apresentados, observou-se o fenótipo Pi\*MS em 12 pacientes, um paciente com Pi\*MZ e um paciente com Pi\*IM. No subgrupo de pacientes com alelos heterozigotos, a média de idade foi de 68 anos ( $\pm 8,66$ ), com predomínio do sexo masculino (8 pacientes/57%). A espirometria de todos os pacientes mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo, sendo 7 leves, 3 moderados e 4 graves. O diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica foi feito de acordo com os critérios descritos no *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, com exceção de um paciente. Em relação às exposições, apenas um paciente estava exposto ao fogão a lenha, enquanto os demais estavam expostos ao fumo, sendo 10 ex-fumantes. A tomografia computadorizada de todos os casos mostrou a presença de enfisema pulmonar. A localização do enfisema foi predominantemente na parte superior. **Conclusão:** A identificação precoce de mutações genéticas associadas à deficiência de alfa-1 antitripsina é muito importante e agora mais acessível com métodos de identificação, como o swab oral simples e prático, que permite detectar mutações. Este estudo ressalta a importância da identificação de mutações para o gene SERPINA1, uma vez que permite o aconselhamento genético, que é essencial para pacientes e portadores de mutações mais associadas a níveis séricos reduzidos de alfa-1 antitripsina.

**Descritores:** Alfa 1-Antitripsina; Doenças Raras; Alelos; Técnicas de Genotipagem.

## ABSTRACT

**Introduction:** Alpha-1 antitrypsin deficiency is a rare genetic disorder caused by mutations in the SERPINA1 gene, which encodes the protease inhibitor alpha-1 antitrypsin. Severe alpha-1 antitrypsin deficiency predisposes individuals to chronic obstructive pulmonary disease and liver disease. It's assumed that more than 85% of cases go undiagnosed. The prevalence of the condition is not known in Brazil. Testing for alpha-1 antitrypsin deficiency is recommended in patients with chronic obstructive pulmonary disease, according to the World Health Organization and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. The diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency is based on laboratory test results. The standard diagnostic approach involves the assessment of serum alpha-1 antitrypsin levels, followed by genetic test, to detect the specific mutation. One such test available in Brazil is the A1AT Genotyping Test, which analyzes the 14 most prevalent alpha-1 antitrypsin deficiency mutations, using DNA extracted from a buccal swab or dried blood spot. **Objective:** Identify the prevalence of patients with mutations of the SERPINA1 gene treated at the Chronic Obstructive Pulmonary Disease outpatient clinics of the Pulmonology of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" in São Paulo, with special emphasis on heterozygous cases. **Methods:** Observational, cross-sectional, retrospective, and descriptive study held between May and August 2022. Data collection was carried out randomly, with kits provided by the Grifols laboratory. The medical records of patients with heterozygous genotype were evaluated, and information regarding clinical, functional and radiological evaluations was collected. **Results:** 80 patients were evaluated, and among these, 66 had a PiMM phenotype (Normal) and 14 heterozygous alleles. Regarding the alleles presented, we observed the Pi\*MS phenotype in 12 patients, one patient with the Pi\*MZ and one patient with the Pi\*MI. In the subgroup of patients with heterozygous alleles, the mean age was 68 years ( $\pm 8.66$ ), with a predominance of male patients (8 patients / 57%). Spirometry tests of all patients showed obstructive lung disease, of which 7 were mild, 3 as moderate, and 4 as severe. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was made according to the criteria described in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, with the exception of one patient. Regarding exposures, only one patient was exposed to wood stoves, while the others were exposed to smoking, 10 of whom were former smokers. The computed tomography scan of all cases showed the presence of pulmonary emphysema. The location of emphysema was predominantly in the upper lobes or diffuse. **Conclusion:** Early identification of genetic mutations associated with Alpha-1 antitrypsin deficiency is very important and now more accessible with identification methods, such as the simple and practical oral swab, that allows to detect mutations. This study highlights the importance of identifying mutations for the SERPINA1 gene, since it allows genetic counseling, which is essential for patients and carriers of mutations most associated with reduced serum alpha-1 antitrypsin levels.

**Keywords:** Alpha 1-Antitrypsin; Rare Diseases; Alleles; Genotyping Techniques.

### Correspondência:

Rafael Deyrmandjian Rosalino  
E-mail: rafadeyr@gmail.com  
Data de submissão: 27/02/2024  
Data de aceite: 17/05/2024

### Trabalho realizado:

Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.  
Centro Universitário São Camilo  
R. Raul Pompéia, 144 - Pompeia, São Paulo - SP, 05025-010

## INTRODUÇÃO

A alfa-1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína codificada pelo gene SERPINA1, da superfamília de inibidores de serina protease, cuja principal função consiste na inibição de um grupo de enzimas, entre elas a tripsina, a elastase neutrofilica e a protease-3<sup>1-2</sup>.

Sua deficiência, causada por mutações genéticas, pode levar a doenças hepáticas, cutâneas e pulmonares, entre elas o enfisema pulmonar e a doença pulmonar obstrutiva crônica. A deficiência de alfa1 antitripsina é considerada uma doença genética (autossômica recessiva), rara (1-5/10.000), subdiagnosticada, sem prevalência definida no Brasil <sup>2</sup>.

No início da década de 60 foram descritos os primeiros casos de deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT). Laurell identificou inicialmente em 1962 a ausência da banda alfa-1 na eletroforese de proteínas ao examinar indivíduos com enfisema. Em sua tese de 1963, Erickson fez a descrição da síndrome clínica associada à DAAT <sup>3</sup>.

A doença hepática tem como principal mecanismo a formação de polímeros de AAT mutantes, devido às alterações de sua conformação estrutural, que acabam por se agregar no retículo endoplasmático dos hepatócitos, levando progressivamente à cirrose <sup>1,4</sup>.

No pulmão, o desbalanço entre a relação de atividade protease-antiprotease, ocasionado pela disfunção da AAT, acaba gerando o enfisema pulmonar predominante em lobos inferiores. A doença tem um início precoce quando comparada com a doença pulmonar associada ao tabagismo e os sintomas principais são dispneia, sibilância, expectoração e tosse <sup>4</sup>.

Além de tratamento com uso de bronco dilatadores, corticoides inalatórios, reabilitação pulmonar e orientações quanto à cessação de

tabagismo, existe a possibilidade de reposição intravenosa de concentrados purificados da proteína para alguns casos selecionados <sup>4</sup>.

Entre os principais alelos identificados pelos testes genéticos, seja por amostras de swab oral ou por amostras de sangue, tem-se como mais frequentes: alelo M (variante normal), alelo S e o alelo Z (mais associado a patologias). Existe uma correlação entre os alelos e a dosagem sérica de alfa 1 antitripsina <sup>2,4</sup>.

Sua nomenclatura convencional para descrever as mutações consiste no prefixo Pi (do inglês protease inibitor) seguido da letra que corresponde ao alelo presente.

A pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é recomendada na triagem de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ao menos uma vez na vida de acordo com a organização mundial da saúde e o *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), bem como na investigação de pacientes com bronquiectasias, asma de difícil controle, familiares de indivíduos com DAAT, indivíduos com familiares com doença respiratória crônicas em diagnóstico definido, doença hepática, paniculite ou vasculite de causa desconhecida ou com ausência de pico de alfa-1 glicoproteína na eletroforese de proteínas <sup>4-5</sup>.

## OBJETIVOS

1. Identificar a prevalência de pacientes com mutações do gene SERPINA 1 atendidos nos ambulatórios de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) do Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) de São Paulo, com ênfase especial aos casos heterozigóticos.
2. Caracterizar o perfil clínico dos pacientes heterozigotos.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo e descritivo, no qual foram avaliados os resultados do estudo genético de material proveniente da coleta de swab oral nos ambulatórios de DPOC do Serviço de Doenças do Aparelho Respiratório (DAR) entre maio e agosto de 2022. A coleta foi realizada de maneira aleatória, com kits fornecidos pelo laboratório Grifols com sede na Espanha. Os pacientes que compõem a amostra assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra coletada pelo swab oral foi submetida de maneira anônima, com cada kit contendo um número de série, sem identificação do paciente e enviado para a sede da Progenika Biopharma S.A. em Vizcaya, Espanha. O número do kit foi anotado no prontuário médico sendo a correlação entre o número de kit e identidade do paciente conhecida apenas pelo Serviço DAR. O resultado foi obtido após pesquisa do número de série do paciente na plataforma online da Progenika (<https://grifolsalpha1test.com>). Foram avaliados os prontuários dos pacientes com genótipo heterozigoto e coletadas informações referentes à clínica, avaliações funcionais e radiológicas.

### Análise estatística

Os dados dos pacientes foram inseridos em uma planilha do Microsoft Excel 2021. Foi feita uma análise descritiva das variáveis com cálculo de porcentagem para variáveis não numéricas, utilizando média e desvio padrão, variáveis quantitativas. Devido a redução do número da amostra, não foi possível analisar as variáveis entre os subgrupos e por isso não calculado o p.

### Ética

Os prontuários foram avaliados de acordo com as normas de pesquisas envolvendo seres humanos do conselho nacional de saúde (resolução 466/2012).

## Critérios de inclusão e não inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes atendidos nos ambulatórios de DPOC do HSPE com mais de 18 anos, ambos os sexos, que concordaram em se submeter à coleta para estudo genético de deficiência de alfa 1 antitripsina. Os critérios de não inclusão, foram pacientes com menos de 18 anos ou provenientes de outros ambulatórios ou cujos prontuários não continham as informações necessárias para o estudo.

## RESULTADOS

Foram incluídos na amostra 80 pacientes avaliados para detecção das alterações genéticas de alfa-1 antitripsina, sendo que 66 deles apresentavam fenótipo PiMM (Normal) e 14 apresentaram alelos heterozigotos.

No subgrupo de pacientes com alelos heterozigóticos observou-se média de idade de 68 anos ( $\pm 8,66$ ), com predomínio de pacientes do sexo masculino (8 pacientes / 57%).

Em relação aos alelos apresentados observamos em 12 pacientes o fenótipo Pi\*MS, um paciente com fenótipo Pi\*MZ e um paciente fenótipo Pi\*MI.

Nas espirometrias de todos os pacientes foi observado distúrbio ventilatório obstrutivo (relação VEF1/CVF abaixo do limite inferior da normalidade), dos quais 7 classificados como distúrbio ventilatório obstrutivo leve, 3 como moderado e 4 pacientes como acentuado.

O diagnóstico de DPOC foi feito segundo os critérios descritos no GOLD (quadro clínico, exposições e espirometria), com exceção de um paciente, cuja tomografia de tórax evidenciava hérnia diafragmática volumosa, sem presença de enfisema, com alguns cistos de paredes finas até 2 cm de diâmetro.

**Tabela1** – Pacientes com genótipo heterozigoto para alfa-1-antitripsina.

Idade	Mutação	VEF1 <sup>a</sup> (%)	CVF (%)	Terapia	CAT	GOLD	Enfisema	Tabagismo	Carga Tabágica (maços/ano)
80	MI	1,79 (58)	2,93 (70)	Dupla	11	2B	Enfisema difuso	Ex tabagista	60
83	MS	1,60 (73)	2,39 (84)	Dupla	20	2B	Ausente	Ex tabagista	2
78	MS	0,87 (32)	2,70 (73)	Tripla + ODP	26	3E	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	100
72	MS	0,74 (26)	2,11 (57)	Tripla	11	4B	Enfisema difuso	Ex tabagista	50
78	MS	1,06 (42)	2,93 (88)	Dupla	24	3E	Enfisema difuso	Ex tabagista	68
74	MS	1,68 (73)	3,60 (121)	Budesonida + Formoterol	2	2B	Enfisema difuso	Ativo	58
73	MS	1,37 (65)	2,08 (78)	Budesonida + Formoterol	8	2E	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	44
64	MS	0,86 (36)	2,40 (80)	Tripla	15	3E	Enfisema difuso	Ativo	44
54	MZ	1,34 (64)	2,38 (75)	Tripla	17	2B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ativo	37
75	MS	0,60 (28)	1,29 (48)	Tripla + ODP	16	4B	Enfisema superior/atenuação em mosaico	Fogão lenha/passivo	0
88	MS	2,59 (110)	3,81 (121)	Formoterol	5	1A	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	30
71	MS	2,67 (82)	3,88 (90)	Dupla	15	1B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	45
65	MS	1,82 (60)	1,97 (52)	Formoterol	21	4B	Enfisema predominando nos lobos superiores	Ex tabagista	30
67	MS	1,11(52)	2,05 (76)	Tripla	16	4B	Enfisema discreto em lobos superiores	Ex tabagista	60

ODP: oxigenoterapia domiciliar prolongada. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo. CVF: capacidade vital funcional. CAT: COPD assessment test; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease <sup>a</sup>VEF1 e CVF expressos em volume absoluto em litros com percentual do predito em parênteses

Quanto às exposições, apenas um paciente apresentou exposição a fogão a lenha, enquanto os demais tinham exposição ao tabagismo, sendo 10 pacientes ex-tabagistas. A carga tabágica média dos pacientes tabagistas foi de 48,3 maços/ano. A tomografia de todos os casos evidenciava a presença de enfisema pulmonar, excetuando-se o caso descrito acima. A localização do enfisema era predominantemente em lobos superiores ou difuso.

Quase metade dos pacientes (seis) estavam em uso de terapia inalatória tripla, sendo 2 pacientes dependentes de oxigenoterapia domiciliar prolongada. Três pacientes faziam uso, à época, da combinação formoterol budesonida, o que pode ser justificado pela alteração do PCDT para DPOC, com a incorporação de terapia broncodilatadora dupla.

Com relação ao perfil clínico, apenas três pacientes apresentaram bom controle sintomático na última consulta caracterizado por CAT<10 (COPD Assessment Test). Quatro pacientes tinham um perfil clínico exacerbador caracterizado pela classificação do GOLD.

## DISCUSSÃO

A deficiência de AAT é uma condição genética rara, porém uma das mais comuns entre as raras, com prevalência semelhante à fibrose cística. A principal manifestação clínica é a presença de enfisema pulmonar<sup>2,4</sup>. Atualmente já são conhecidas mais de 500 mutações, sendo 14 delas mais frequentes e entre elas as mutações S e Z, as principais<sup>6</sup>.

Contudo, seu diagnóstico na maior parte das vezes não é realizado ou é tardio. Isso impacta na evolução clínica dos pacientes com DAAT, visto a possibilidade em alguns casos de terapia de reposição enzimática e aconselhamento de hábitos de vida<sup>1-2,4,7</sup>.

O diagnóstico da doença é realizado pela identificação de níveis séricos reduzidos de AAT (menores que 116 mg/dL ou abaixo dos níveis normais conforme o laboratório) identificados por nefelometria associado a mutação genética com presença de um alelo mutante do gene SERPINA1. Os indivíduos com maior risco de acometimento pulmonar são aqueles com níveis muito reduzidos de AAT (menores que 50 mg/dL), sendo na maior parte homozigotos Pi\*ZZ ou com alelos raros ou nulos (ausência de produção total da enzima)<sup>4</sup>.

No Brasil temos dados resultantes de três grandes estudos que mostram a prevalência dos diferentes alelos entre nós. Russo et al.<sup>8</sup> avaliaram 926 pacientes com diagnóstico de DPOC em cinco estados e encontraram a prevalência de DAAT (2,8%), do alelo Z (0,8%) e alelos heterozigóticos 17 casos (1,8%)<sup>8</sup>. Todos os pacientes com alelo MZ apresentavam níveis séricos de AAT diminuídos discretamente. Felisbino avaliou 531 pacientes com diagnóstico de DPOC em um único centro, encontrou 11 casos com alelo ZZ (2,0%) e 5 (0,9%) com alelo MZ<sup>9</sup>. Na avaliação realizada por Costa, et al, em 591 pacientes com DPOC provenientes de um único centro foram encontrados 11 pacientes com alelo ZZ (1,8%) e 11 com alelo MZ (1,8%)<sup>10</sup>.

Anteriormente foram avaliados entre agosto de 2019 e março de 2020, 61 pacientes no HSPE, e foram encontrados 2 pacientes com genótipo ZZ (3,2%) e 4 pacientes MZ (6,5%). Nesse estudo, ao contrário do relatado aqui, foram incluídos pacientes com diagnóstico de DPOC e familiares de casos índice<sup>11</sup>.

Um estudo realizado a partir do banco de dados da plataforma digital da Progenika por Campos et al. a partir de amostras coletadas entre 12 de março de 2018 até janeiro de 2020, em seis países entre eles o Brasil, identificaram prevalência de 12,7% do genótipo MS; 7,4% MZ; 3 % ZZ; 1,6% SZ e 0,8% SS<sup>7,12</sup>.

Neste estudo, o alelo mutante prevalente foi o Pi\*S, sendo 12/80 - 15% dos pacientes heterozigotos MS, semelhante ao encontrado no banco de dados da Progenika, seguido dos alelos heterozigotos Pi\*Z e Pi\*I, ambos com 1/80 - 1,25% do total.

A maior parte dos pacientes do estudo apresentou distúrbio obstrutivo leve, eram usuários de terapia inalatória tripla e com sintomas não controlados. A maioria deles, eram ex-tabagistas, com uma carga tabágica de aproximadamente 48 maços/ano e idosos, com uma média de idade de 68 anos, diferentemente do que é esperado na DAAT, cuja faixa etária é mais jovem, ao redor da 4ª década de vida.<sup>4</sup> O enfisema pulmonar foi a alteração predominante e detectada pela tomografia, porém em nenhum caso havia predomínio em lobos inferiores, característica que seria mais compatível com enfisema secundário a DAAT.

O alelo Pi\*S causa uma redução nos níveis de AAT, porém não tão importantes quanto o alelo Pi\*Z. Dessa maneira o fenótipo MS geralmente não é considerado como fator de risco para desenvolvimento de DPOC. Em uma metanálise de Dahl et al., o genótipo MS não foi associado a risco aumentado para DPOC quando corrigidos por tabagismo, assim como não houve diferença no VEF1 quando comparado com pacientes MM<sup>13</sup>.

Sabe-se, pela literatura, que os pacientes com genótipo MZ possuem deficiência enzimática leve, com níveis de AAT cerca de 60% dos valores normais. Dados

sugerem que esses indivíduos têm um risco elevado de desenvolver enfisema pulmonar, principalmente em indivíduos expostos ao tabagismo, com dados cumulativos sugerindo perda de função pulmonar mais rápida que a população MM quando expostos a fatores ambientais. Também foi observado que os pacientes MZ apresentam concentrações mais elevadas de IL-8, bem como na avaliação da tomografia computadorizada de tórax observou-se menor densitometria

do parênquima pulmonar. Contudo, não há evidência atualmente que apoie a terapia de reposição enzimática nesses indivíduos. Nesta amostra, pode-se ressaltar o tabagismo ativo do paciente com fenótipo MZ, sendo também o paciente com menor idade e carga tabágica inferior à média encontrada nesta amostra<sup>14</sup>.

O alelo PI\*I, presente em um paciente do estudo, foi identificado pela primeira vez em 1967, associado a deficiência de AAT moderada, similar ao alelo PI\*S. Quando em homozigose, os níveis de AAT são geralmente em torno de 50 mg/dL. A frequência do genótipo MI identificado por Lopez-Campos et al.<sup>6</sup> numa análise secundária do estudo da base de dados da Progenika foi de 0,4%. O alelo mutante foi prevalente entre os raros.<sup>6</sup>

Na amostra deste trabalho, não foram encontrados pacientes homozigotos para pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina, ao contrário do observado no estudo de Lopes e Fonseca.

Este estudo ressalta a importância da identificação das mutações para o

gene SERPINA1, uma vez que permite o aconselhamento genético, que é fundamental para os pacientes e portadores de mutações mais associadas com níveis séricos reduzidos de alfa-1-antitripsina. Também é indicado para esses pacientes orientações sobre hábitos de vida saudável, cessação de tabagismo e controle de exposição a poluentes atmosféricos.

As limitações do estudo foram: estudo unicêntrico, amostra reduzida, ausência de comparação das características clínicas da DPOC dos pacientes heterozigotos com pacientes portadores de alelos normais, ausência de dosagem de alfa-1-antitripsina sérica.

## REFERÊNCIAS

1. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FL, Castellano MV, Torres-Durán M, Miravittles M. Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2021;47(3):e20200380.
2. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):311-16.
3. Carrell RW. What we owe to alpha(1)-antitrypsin and to Carl-Bertil Laurell, COPD. *2004;1(1):71-84.*
4. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CE, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J Bras Pneumol.* 2008; 34(7):514-27.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD. 2024;1:2-11.
6. Lopez-Campos JL, Rapun N, Czischke K, Jardim JR, Acquier MF, Munive AA, et al. Distribution of alpha1 antitrypsin rare alleles in six countries: results from the Progenika diagnostic network. *Hum Genomics.* 2023;17(1):48.
7. Castellano MV, Feitosa PH. How are we in Brazil with the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency? *J Bras Pneumol.* 2022;48(3):e20210045.
8. Russo R, Zillmer LR, Nascimento OA, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2016;42(5):311-19.
9. Felisbino MB, Fernandes FL, Nucci MC, Pinto RM, Pizzichini E, Cukier A. The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsine gene mutations at referral center in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(5):383-89.
10. Costa CH, Noronha Filho AJ, Silva RM, Cruz TF, Monteiro VO, Pio M, Rufino RL.

## CONCLUSÃO

A identificação precoce das mutações genéticas associadas à pesquisa da deficiência de alfa-1 antitripsina é fundamental para o acompanhamento desses pacientes. Métodos de identificação mais acessíveis, como o swab oral simples, desempenham um papel importante ao tornar mais prática a detecção dessas mutações, que permite o diagnóstico e tratamento de reposição se estiver indicado. Isso é fundamental para proporcionar aconselhamento genético, intervenções terapêuticas e orientações sobre hábitos de vida aos pacientes portadores de alelos compatíveis com deficiência de alfa 1 antitripsina.

Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? BMC Res Notes. 2019;12(1):10.

11. Fonseca MC, Castellano MV. Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas. Rev Cient IAMSPE. 2021;10(3):43-54.

12. Lopez-Campos JL, Osaba L, Czischke K, Jardim JR, Acquier MF, Munive AA, et al. Feasibility of a genotyping system for the

diagnosis of alpha1 antitrypsin deficiency: a multinational cross-sectional analysis. Respir Res. 2022;23(1):152.

13. Dahl M, Hersh CP, Ly NP, Berkey CS, Silverman EK, Nordestgaard BG. The protease inhibitor PI\*S allele and COPD: a meta-analysis. Eur Respir J. 2005;26(1):67-76.

14. Al Ashry HS, Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. Eur Respir Rev. 2017;26(146):170068.