

## Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas

### *Alpha-1 antitrypsin deficiency and obstructive diseases*

Milena Cristina Silva Fonseca<sup>1</sup>, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano<sup>1</sup>  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

#### RESUMO

**Introdução:** A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma doença genética autossômica codominante que ocorre através da herança de dois alelos alternados do gene inibidor da protease. Está relacionada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar precoce, doença hepática e outras condições menos frequentes. É de grande importância que seja realizada investigação de pacientes suspeitos, rastreio de familiares de casos-índice e aconselhamento genético. **Objetivo:** O presente estudo tem o objetivo de avaliar as características dos pacientes submetidos a genotipagem para deficiência de alfa 1 antitripsina e as características dos pacientes com alelo não M/M. **Resultados:** Dos pacientes estudados (n=61) observou-se que era maioria do gênero masculino (51,7%), dos quais 13,0% tabagistas e 54,3% ex-tabagistas, a maioria deles com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica. Entre as alterações das tomografias houve predomínio de enfisema pulmonar. Dos pacientes testados, 25% apresentaram algum tipo de mutação para a deficiência em estudo, a maioria deles apresentava alelos M/S (6 pacientes), seguido de M/Z (4 pacientes), ZZ (2 pacientes), MQ0Mattawa (2 pacientes) e ZQ0Mattawa (1 paciente). **Conclusão:** Os dados apresentados e também da literatura em geral, mostram a importância da investigação de pacientes suspeitos e também rastreio de familiares de casos-índice, além da realização do tratamento quando indicado.

**Descritores:** Deficiência de alfa 1- antitripsina; genotipagem; doença pulmonar obstrutiva crônica.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a codominant autosomal genetic disease that occurs through the generation of two alternating alleles of the protease inhibitor gene. It is related to the development of early pulmonary emphysema, liver disease and other less frequent conditions. It is of great importance the investigation of suspected patients, screening family members of index cases and genetic counseling. **Objective:** The present study aims to evaluate the characteristics of patients undergoing genotyping for alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD) and the characteristics of patients with non- M/M allele. **Results:** Of the patients studied (n = 61), we observed a majority of the male gender (51.7%), with 13.0% smokers and 54.3% ex-smokers, most of them diagnosed with COPD. Among the tomographic changes there was a predominance of pulmonary emphysema. Of the patients tested, 25% had some type of mutation for the deficiency under study, most of them had M / S alleles (6 patients), followed by M / Z (4 patients), ZZ (2 patients), ZQ0Mattawa (1 patient). **Conclusion:** The data and presented and also from the literature in general, show the importance of investigating suspected patients and screening family members of index cases, in addition to carrying out treatment when indicated.

**Keywords:** Alpha 1-antitrypsin deficiency; genotyping; pulmonary disease, chronic obstructive.

#### Correspondência:

Milena Cristina Silva Fonseca  
E-mail: mi.csfonseca@gmail.com  
Data de submissão: 21/06/2021  
Data de aceite: 07/10/2021

#### Trabalho realizado:

Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual  
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino -  
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

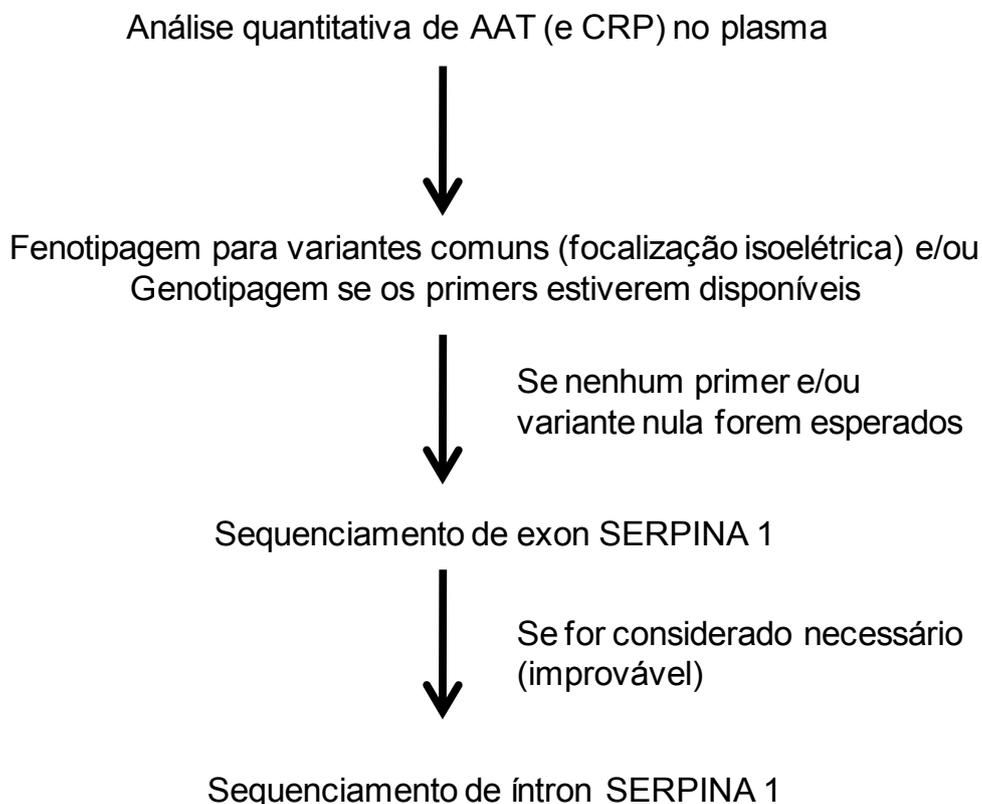
## INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa 1- antitripsina (DAAT) é uma doença genética relacionada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar precoce, doença hepática e outras condições menos frequentes<sup>1</sup>. Na maioria das vezes é subdiagnosticada, o que pode ter relação com o conhecimento insuficiente sobre a doença, testes necessários para realização do diagnóstico e até a disponibilidade dos mesmos. No mundo considera-se que apenas 2% dos casos estimados da DAAT estão diagnosticados<sup>1</sup>. A alfa 1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína codificada no gene SERPINA 1, locus Pi, localizado no braço longo do cromossomo 14, que tem a função de inibir uma série de enzimas, entre elas a tripsina, elastase neutrofílica e protease-3. A DAAT é uma doença genética autossômica codominante que ocorre através da herança de dois alelos alternados do gene inibidor da protease (mais de 100 alelos já identificados). O alelo normal é chamado de Pi\*M (ou MM) e os alelos relacionados a DAAT

mais frequentes são o Pi\*S e Pi\*Z<sup>2</sup>. Tais alelos codificam proteínas anormais que no fígado se polimerizam e permanecem dentro dos hepatócitos agrupadas em polímeros. Existem também alelos deficitários raros como Plovel, Mmalton, Pittsburg, entre outros<sup>3</sup>.

A investigação para DAAT é indicada nas seguintes situações: enfisema de início precoce (< 45 anos) predominante em lobos inferiores, história familiar de DAAT, doença hepática sem etiologia conhecida, bronquiectasias de etiologia desconhecida, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), paniculite, vasculite ANCA C positivo, dispneia e tosse crônica em vários membros da família e redução do pico de proteína alfa no proteinograma<sup>4</sup>.

Para realizar o diagnóstico deve-se determinar a concentração sérica de alfa 1-antitripsina (AAT) geralmente por nefelometria para em seguida, identificar alelos específicos através do estudo do fenótipo e/ ou genótipo (Figura 1)<sup>5</sup>.



**Figura 1:** Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina.

O valor de referência para a concentração de AAT sérica determinada por nefelometria em adultos saudáveis é 80 a 220 mg /dL. Os métodos diagnósticos disponíveis são: coleta em papel filtro ou tubo, teste quantitativo (dosagem sérica) realizada através das técnicas de imunoelektroforese, imunodifusão radial e nefelometria; testes qualitativos, que identificam os alelos mais frequentes (M,S,Z) e recentemente surgiram métodos de genotipagem, como o teste de Genotipagem A1AT (Progenika-Grifols, Derio, Espanha), o qual inclui a análise de alelos mais comuns e também os raros e nulos. Tal método permite a detecção e identificação simultâneas das 14 variantes alélicas mais frequentes e seus alelos associados nos exons II, III e V do gene SERPINA1.

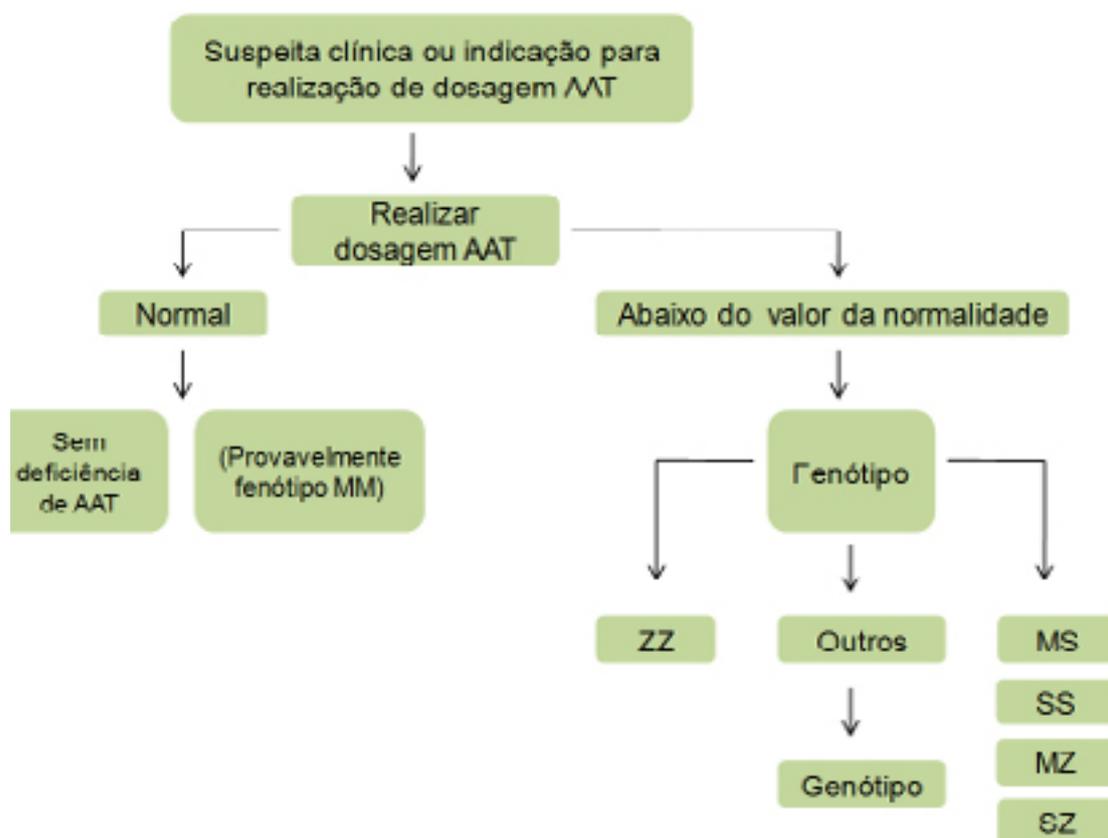


Figura 2: Algoritmo de investigação de DAAT. Fonte: Vidal<sup>6</sup>

## OBJETIVOS

**Objetivo primário:** Avaliar as características dos pacientes submetidos a genotipagem para deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT).

**Objetivo secundário:** Avaliar as características dos pacientes com alelos não M/M

## MÉTODOS

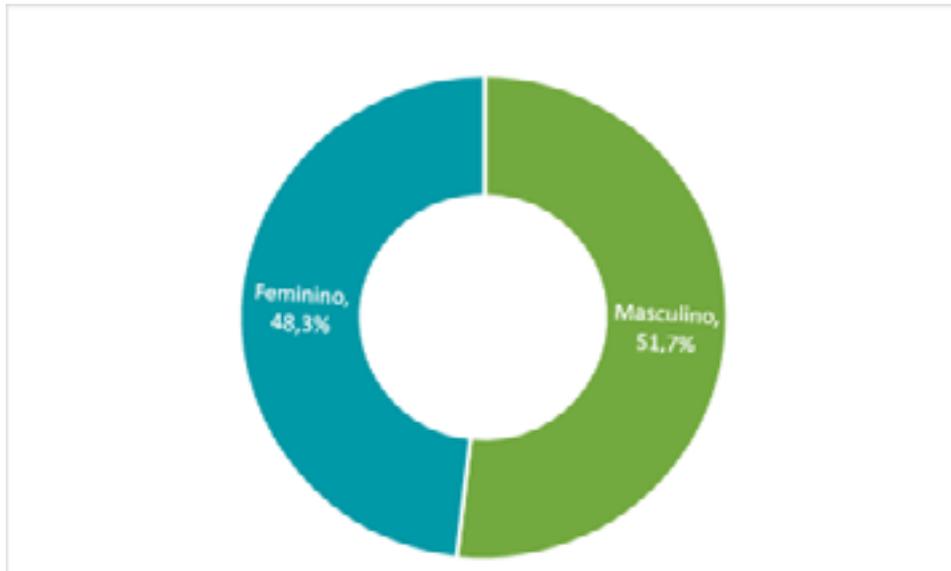
Estudo descritivo, prospectivo, realizado de Agosto de 2019 a Março de 2020 que avaliou os genótipos, características demográficas, tomográficas e prova de função pulmonar de pacientes e familiares de casos índices de um serviço de Pneumologia de um hospital terciário de São Paulo-SP.

Para a coleta das amostras foi utilizado o A1AT Genotyping Test (Progenika, Grifols) o qual analisa 14 mutações genéticas prevalentes na população em geral, através do DNA extraído de um swab oral.

A análise estatística foi realizada através do programa Sphinx iQ2, sendo percentagens utilizadas para observação do comportamento dos dados. O teste binomial para a comparação entre duas proporções foi realizado por meio do programa Bioestat 5.0.

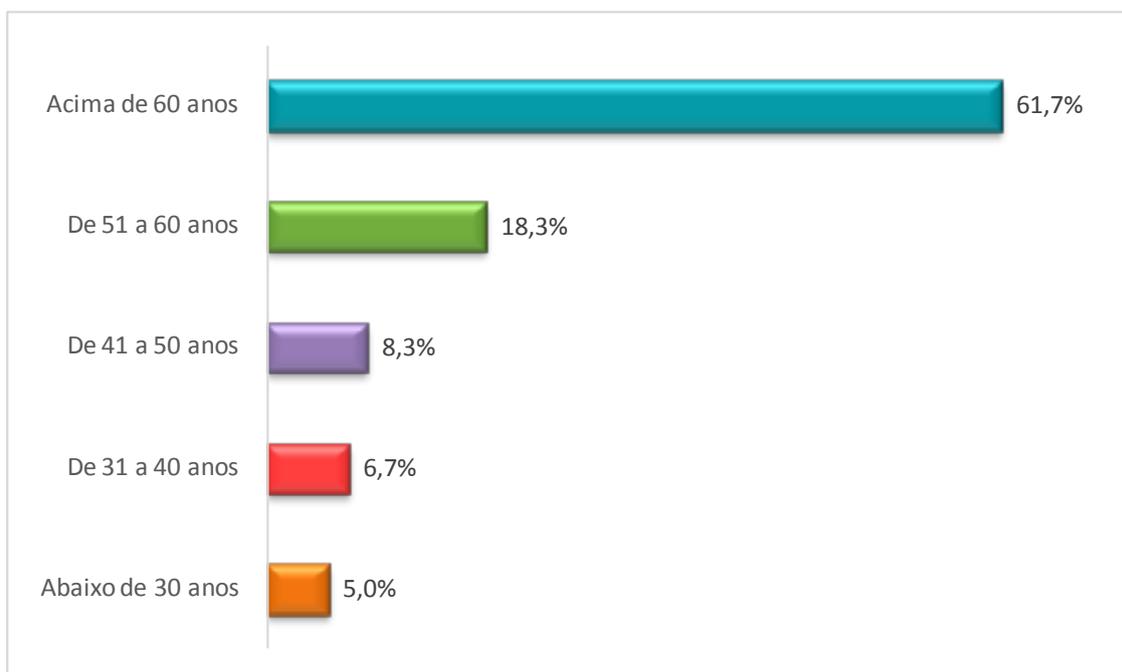
## RESULTADOS

No presente estudo, observou-se em relação ao gênero, que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, representado na figura 3:



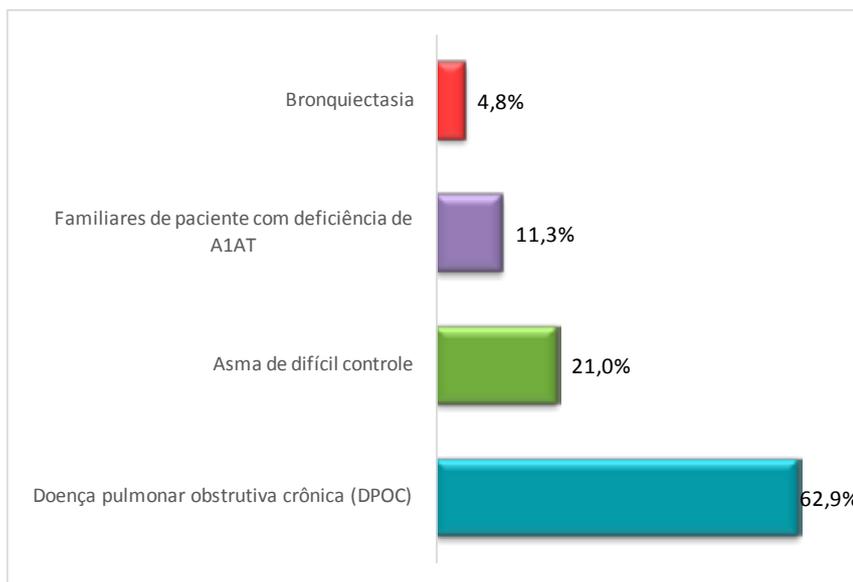
**Figura 3:** Gênero dos pacientes testados.

A figura 4 exibe o perfil dos pacientes participantes da pesquisa em relação à faixa etária. Observa-se que entre os pacientes testados, 4,3% tem idade abaixo de 40 anos, 28,3% de 41 a 60 anos, 58,7% de 61 a 80 anos e 8,7% tem mais de 80 anos. Com isso, os pacientes apresentaram média de idade de 65,9 anos, com desvio padrão de 13,4 anos.



**Figura 4:** Faixa etária dos pacientes testados.

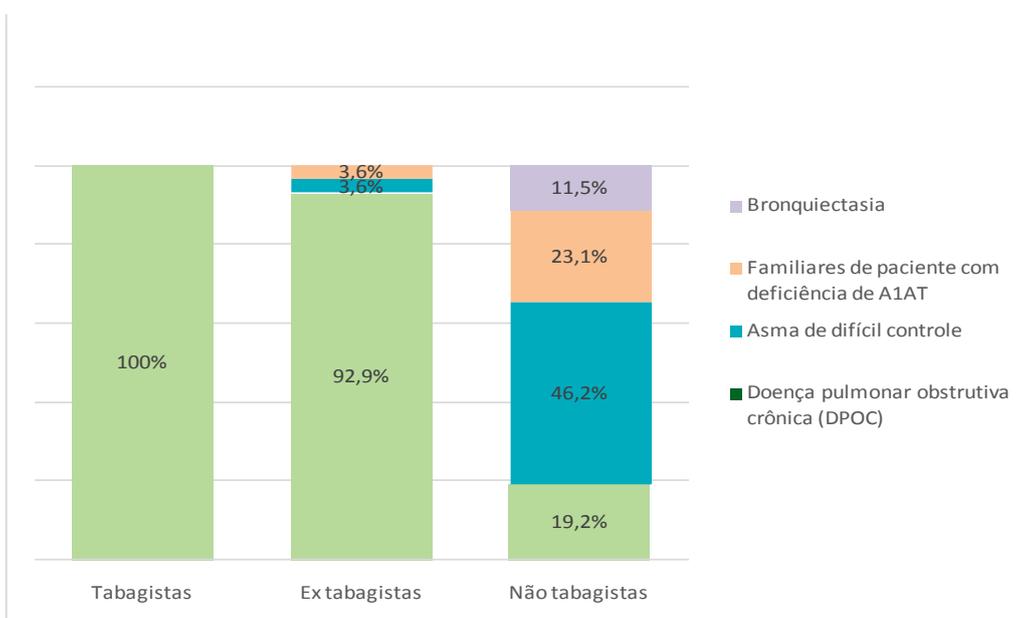
Em relação ao histórico de tabagismo, verificou-se que 13,% dos pacientes eram tabagistas, 54,3% ex-tabagistas e e 32,6% sem história de tabagismo.



**Figura 5:** Motivo da solicitação do exame.

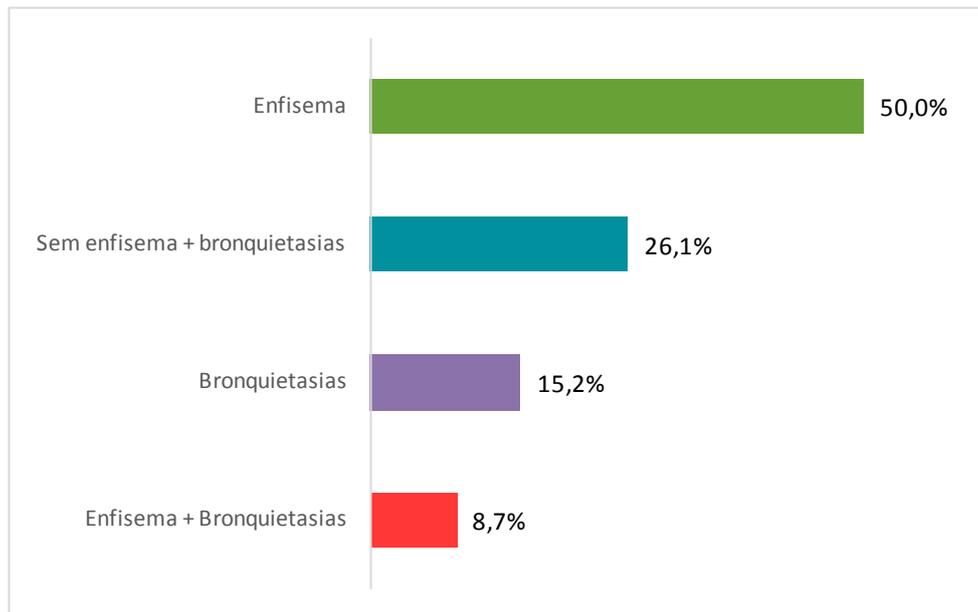
A figura 5 exhibe o motivo do teste nos pacientes participantes do estudo. Observou-se que 62,9% deles tinham diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 21% asma de difícil controle, 11,3% eram familiares de pacientes com DAAT e 4,8% tinham diagnóstico de bronquiectasias.

No que diz respeito ao motivo da solicitação do exame, quando levado em consideração o histórico de tabagismo, nota-se que entre os tabagistas testados, todos possuíam diagnóstico de DPOC, entre os ex-tabagistas a maioria também (92,9%) e entre os não tabagistas o principal motivo para solicitação do exame foi asma de difícil controle (46,9%) (Figura 6).



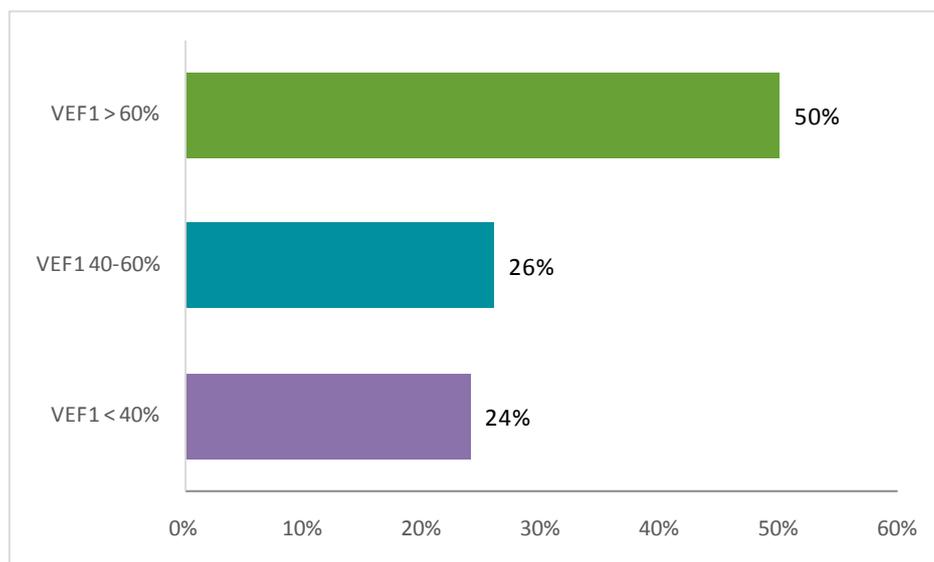
**Figura 6:** Motivo da solicitação do exame x histórico de tabagismo.

Não houve diagnóstico de bronquiectasias em pacientes com história de tabagismo. A figura 7 exibe as alterações tomográficas dos pacientes testados os quais tinham tomografia computadorizada de tórax disponível para análise (n=46). Verificou-se que 50% dos pacientes tinham enfisema na tomografia, 15,2% bronquiectasias e 8,7% ambas as alterações. Notou-se que 26,1% dos pacientes não possuíam alteração tomográfica.



**Figura 7:** Características tomográficas dos pacientes testados.

No que diz respeito à prova de função pulmonar, foi avaliado o valor do VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo). Constatou-se que desses pacientes, 50% tinha VEF1 > 60% do predito, 26% com VEF1 entre 40 E 60% do predito e 24% dos pacientes com VEF1 < 40% do predito (Figura 8).



**Figura 8:** Valores do VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo) na população estudada.

Dos pacientes submetidos ao exame, verificou-se que 25% apresentaram algum tipo de mutação para DAAT após realização do swab e 75% não apresentavam mutação.

Em relação à presença de mutação levando em consideração o gênero, observou-se que entre as mulheres, 79,3% não apresentavam mutação e 20,7% apresentavam. Entre os homens 71% não apresentavam mutação, e 29% apresentavam algum tipo de mutação após realização do exame.

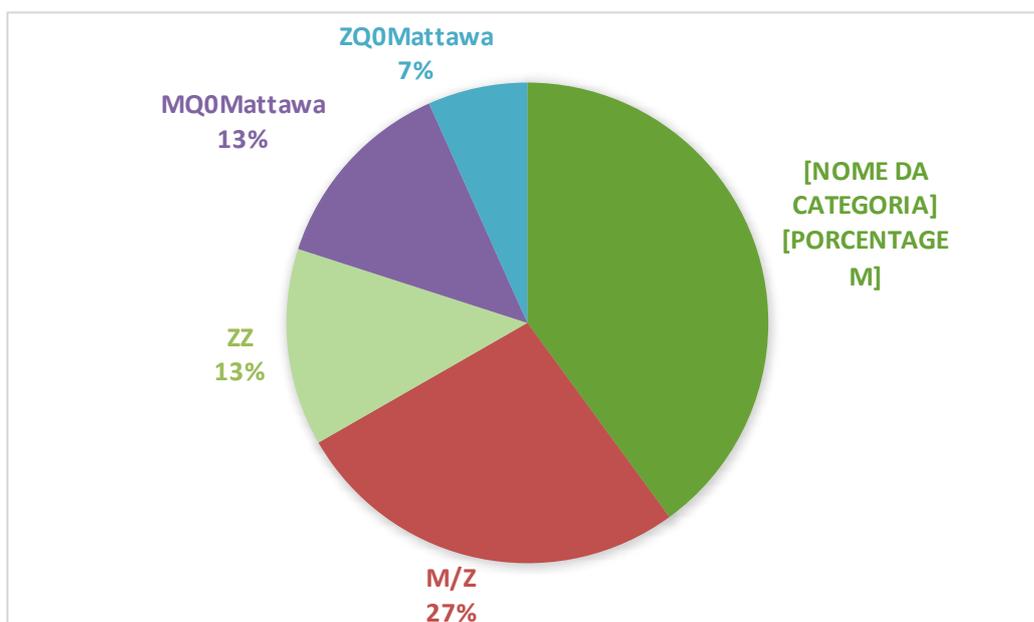
A média de idade dos pacientes com mutação foi de 52 anos (desvio padrão: 21,18), 9 pacientes eram do sexo masculino (60%) e 6 do sexo feminino (40%). A maioria deles não apresentava histórico de tabagismo (73%) (Tabela 1).

**Tabela 1:** Característica dos pacientes com mutação detectada.

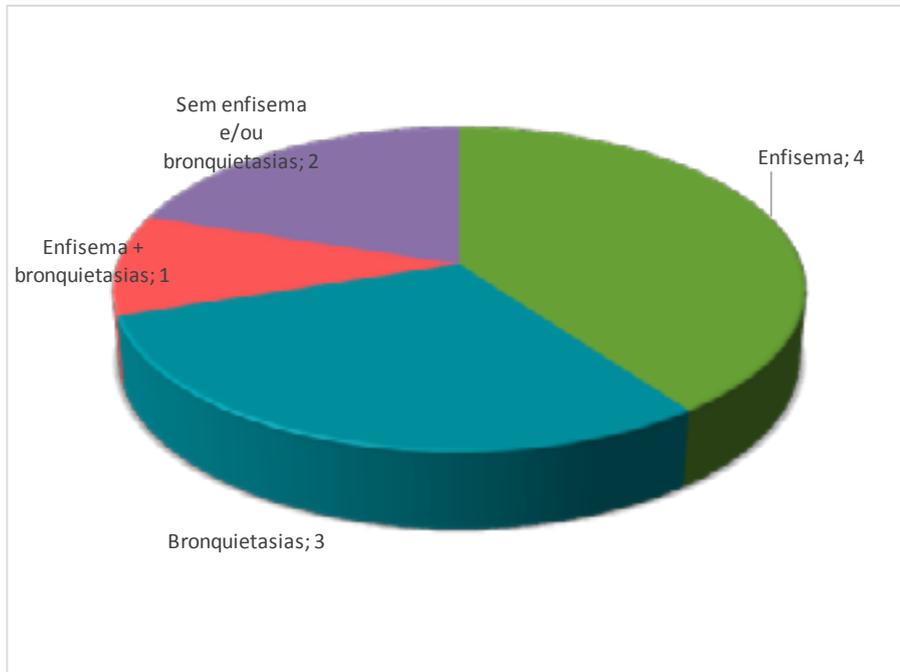
Característica	Mutação no gene SERPINA (N=15)
Masculino (n %)	9 (60%)
Feminino (n %)	6 (40%)
<b>Idade, média e desvio padrão</b>	<b>52 anos (DP: 21,18)</b>
<b>TABAGISMO (n %)</b>	
Fumantes	3 (20%)
Ex- fumantes	1 (7%)
Nunca fumaram	11 (73%)
<b>Diagnósticos (n %)</b>	
DPOC	6 (40%)
Asma	1 (7%)
Bronquiectasias	2 (13%)
Sem comorbidades relacionadas	6 (40%)
<b>Motivo do Exame (n %)</b>	
Paciente	9 (60%)
Familiar	6 (40%)

Dos 15 pacientes com mutação detectada, notou-se que a maioria deles apresentava alelos M/S (6 pacientes), seguido de M/Z (4 pacientes), ZZ (2 pacientes), MQ0Mattawa (2 pacientes) e ZQ0Mattawa (1 paciente), conforme demonstrado na figura 9.

Os achados tomográficos encontrados nos pacientes com mutação eram em sua maioria enfisema, seguido de bronquiectasias (Figura 10).



**Figura 9:** Alelos de DAAT.



**Figura 10:** Achados tomográficos dos pacientes com mutação (casos-índice).

Dos pacientes com mutação detectada, 3 deles possuíam alelo deficiente de AAT, conforme dados descritos na tabela 2.

Paciente	N1	N2	N3
Sexo	M	M	46
Idade	66	58	58
Diagnóstico	"Asma+DPOC+ Bronquiectasias"	DPOC	Bronquiectasias
Tempo de Sintomas	46 anos	12 anos	5 anos
Dosagem de alfa-1 antitripsina	21 mg/dL	22 mg/dL	33 mg/dL
Mutação	"Z/QO MATTAWA"	Z/Z	Z/Z
Tabagismo	Não	Não	Não
Volume expirado forçado no primeiro segundo (vef1)	40%	25%	82%
Capacidade vital forçada expiratória (CVF)	0,52	0,43	1,01
Tomografia computadorizada de Tótax	"Enfisema e bronquietasias"	Enfisema	Bronquiectasias
Reposição de alfa-1 antitripsina	Não	Sim	Não

**Tabela 2:** Características dos pacientes com alelo deficiente.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, no qual foram testados 61 pacientes, observou-se que a maioria era do sexo masculino, com média de idade de 63 anos e histórico de tabagismo. A maioria possuía diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica, seguido de asma e bronquiectasias, o que se encontra em concordância com os dados de literatura e recomendações de rastreio para deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT).

Segundo Miskoff et al.<sup>7</sup> em um estudo no qual foi realizada genotipagem de 250 pacientes com enfisema pulmonar, foram encontrados 17 pacientes com genótipos não M/M.

No presente estudo, observou-se que o principal motivo para solicitação do exame (genotipagem) foi DPOC, seguido de asma, investigação de familiar de caso- índice e bronquiectasias.

De acordo com estudo de Veith et al.<sup>8</sup> no qual 29.464 pacientes foram submetidos a genotipagem, encontrou-se que o motivo mais frequente para realização do teste foi DPOC/enfisema, seguido de asma e bronquiectasias.

Segundo um estudo de Eden et al.<sup>9</sup> que incluiu 757 pacientes com DAAT submetidos a um questionário sobre sintomas de asma, observou-se que 338 (45%) possuíam diagnóstico de asma.

No que diz respeito à prevalência de DAAT em pacientes com bronquiectasias, há um número limitado de estudos que associa DAAT com tal condição.

De acordo com Carreto et al.<sup>10</sup> que estudaram pacientes com bronquiectasias de 2 centros europeus (675 pacientes - Ninewells Hospital e 925 pacientes -Royal Brompton Hospital) observou-se o diagnóstico de DAAT em 17 e 21 pacientes, respectivamente.

Já em um estudo realizado por Pasteur et al.<sup>11</sup> que avaliaram 150 pacientes com bronquiectasias, evidenciou-se uma frequência

de DAAT que não era diferente da população geral do Reino Unido.

Estudos epidemiológicos realizados ao redor do mundo mostraram que a DAAT afeta um em cada 2.000-5.000 indivíduos.

Russo et al.<sup>12</sup> em um estudo de população com DPOC realizado no Brasil, evidenciaram-se que a prevalência da deficiência de AAT (2,8%) e do alelo Z (0,8%), foi semelhante à encontrada em outros países.

Estima-se que existam mais de 190 milhões de genótipos deficientes nos 97 países do mundo os quais possuem dados epidemiológicos da DAAT, sendo 75% de genótipos M/S; 24% MZ e SS; 0,7% SZ e 0,1% ZZ. Desses, 60% de todos os genótipos ZZ do mundo, são de indivíduos que vivem na Europa e América do Norte e 48% de todos os genótipos SZ estão na Europa, 20% na América do Norte e América Central; 16% na América do Sul<sup>13-14</sup>.

Na amostra estudada observou-se que foram identificados 15 pacientes com alelos não M/M. Em um estudo de Serres et al.<sup>15</sup> foi discutida a possibilidade de que a DAAT não é rara, mas subdiagnosticada. Tal dado reforça a importância de sua investigação e diagnóstico precoce para ser realizada a implementação de medidas preventivas, como evitar o fumo e exposição a poluentes, monitoramento da função pulmonar, tratamento broncodilatador precoce e rastreamento familiar. Outro ponto importante é a identificação de candidatos com indicação à terapia de reposição de AAT<sup>4</sup>.

Segundo estudo de Molloy et al.<sup>16</sup>, pacientes com genótipo PiMZ possuíam risco aumentado de desenvolver obstrução ao fluxo aéreo e DPOC, o que foi fortemente relacionado ao tabagismo. O estudo mostrou que indivíduos PiMZ com exposição ao tabagismo tiveram mais obstrução ao fluxo aéreo e sintomas (DPOC) quando comparado aos PiMM.

No presente estudo, dos 15 pacientes com mutação compatível com DAAT, o sexo

masculino foi o prevalente (60%) e a média de idades desses pacientes foi de 52 anos, dados semelhantes aos da literatura, que mostra maioria masculina com faixa etária semelhante. Em um estudo realizado por Campos et al<sup>17</sup> a média de idade de 45,5 ( $\pm 9,5$ ) anos foi encontrada ao diagnóstico.

Verificou-se que entre os pacientes testados a maioria (52 pacientes) apresentava histórico de tabagismo, porém entre aqueles com mutação encontrada (15 pacientes) a maior parte deles (11 pacientes) não tinha histórico de tabagismo. O tabagismo, além de potencializar a agressão pulmonar, pode reduzir a ação da AAT como antiprotease em cerca de 2.000 vezes, e é um importante fator evitável para o desenvolvimento de enfisema.

Em todos os pacientes deste estudo, a alteração tomográfica mais comum foi o enfisema pulmonar. Dados da literatura mostram que até 90% dos pacientes com DAAT grave que são tabagistas desenvolverão enfisema em contrapartida, 65% dos pacientes com DAAT não fumantes desenvolverão enfisema.

O enfisema encontrado nesses pacientes é caracteristicamente panacinar, bilateral e basal, porém 1/3 dos pacientes tabagistas com enfisema podem apresentar acometimento de ápices pulmonares<sup>18</sup>. Também é descrita a presença de bronquiectasias na DAAT<sup>19</sup>, dado confirmado neste estudo.

Dos pacientes estudados, observou-se que 50%, apresentavam na espirometria  $VEF1 < 60\%$ . De acordo com dados da literatura, em pacientes com DPOC devido a DAAT, a espirometria em geral mostra um padrão obstrutivo, com relação  $VEF1 / CVF$  de  $< 0,7$ , diminuição do  $VEF1$  e  $CVF$  normal ou reduzida. Já em tabagistas com DAAT, a diminuição do  $VEF1$  é acelerada, proporcionalmente à carga tabágica (maços-ano)<sup>4</sup>.

Na abordagem terapêutica de pacientes com DAAT é importante que sejam instituídas

medidas gerais como: cessação do tabagismo, evitar exposição à irritantes (ocupacional), tratamento farmacológico (DPOC), transplante pulmonar se indicado<sup>4</sup>. O tratamento específico é baseado na terapia substitutiva ou de reposição de AAT, a qual é realizada por via intravenosa. Os critérios e indicações para realização da mesma variam de acordo com diferentes dados na literatura. Segundo a SEPAR (2006)<sup>6</sup> a terapia de reposição deve ser realizada nos seguintes pacientes (todos os critérios): maiores de 18 anos, AAT menor que 35% do normal; não tabagista nos últimos 6 meses; enfisema pulmonar ( $VEF1 / CVF < 70\%$  e  $VEF1 < 80\%$ ); Casos não-índice, com perda acelerada da função pulmonar em pelo menos 1 ano; investigação prévia de deficiência de IgA; vontade do paciente em se submeter ao tratamento em hospital-dia; fenótipo PiZZ ou variantes raras.

Há outros dados na literatura que sugerem possível benefício da terapia substitutiva em determinados pacientes. De acordo com o NHLBI - National Heart, Lung, and Blood Institute (1998)<sup>13</sup> a terapia de reposição deve ser realizada em pacientes que possuem  $VEF1$  de 35-49%. Já de acordo com Seersholm et al.<sup>20</sup>, os valores de  $VEF1$  devem estar entre 31% to 65% do predito.

Segundo McElvaney et al<sup>21</sup> em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico que comparou a terapia de reposição de AAT com placebo, observou-se que o tratamento de reposição com AAT retarda a perda de densidade pulmonar (medida por TC) e conseqüentemente a progressão do enfisema.

Os efeitos esperados do tratamento são: redução da mortalidade, redução da taxa de declínio do  $VEF1$ , redução do número de exacerbações e restabelecimento da atividade antiprotease. Este estudo tem a limitação de ausência de dosagem sérica de AAT nos pacientes testados, com exceção daqueles pacientes com alelo deficiente de AAT.

## CONCLUSÃO

A DAAT ainda é uma doença subdiagnosticada, provavelmente devido ao pouco conhecimento em relação a mesma e sobre testes disponíveis.

Dados do presente estudo e também da literatura em geral mostram a importância da investigação de pacientes suspeitos, rastreamento de familiares de casos-índice e aconselhamento genético, além da implementação de medidas preventivas (tabagismo)<sup>22</sup>.

Se indicado, é importante que seja realizado o tratamento de reposição, com objetivo de diminuir perda de tecido pulmonar, diminuir mortalidade e perda de função pulmonar.

## REFERÊNCIAS

1. Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta AL, Rossi SE, Sorroche PB, et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Rev Am Med Respir*. 2014;14(1):28-46.
1. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):185-92.
2. Cruz TF, Costa CH. Deficiência de alfa-1 antitripsina: uma condição subdiagnosticada. *Pulmão RJ*. 2017;26(1):29-32.
3. 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.
4. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610.
5. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M, Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin D. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
6. Miskoff JA, Khan B, Chaudhri M, Phan H, Carson MP. Identifying alpha-1 antitrypsin deficiency based on computed tomography evidence of emphysema. *Cureus*. 2019;11(1):e3971.
7. Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, et al. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2827-36.
8. Eden E, Choate R, Barker A, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Daley CL, et al. The Clinical features of bronchiectasis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, common variable immunodeficiency and primary ciliary dyskinesia--results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(2):145-153.
9. Carreto L, Morrison M, Donovan J, Finch S, Tan GL, Fardon T, et al. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2020;75(7):592-93.
10. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.
11. Russo R, Zillmer LR, Nascimento AO, 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.
12. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute

- Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111(2):394-403.
13. Blanco I, Fernández-Bustillo E, Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI\*S y PI\*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenótipo. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(20):761-5.
14. Serres FJ, Blanco I. Prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: a comprehensive review. *Thorax*. 2012;6(5):277-95.
15. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lashy-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(4):419-27.
16. Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Salathe M, Wanner A, Sandhaus RA, Baier H. Clinical characteristics of subjects with symptoms of A1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest*. 2009;135(3):600 - 608.
17. 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(1):14-27.
18. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 - antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1215-21.
19. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group*. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2260-63.
20. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of  $\alpha$ 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.
21. Godoy I. Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina: traz benefícios para a prevenção ou evolução do paciente com DPOC? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):307-308.