



EFETIVIDADE DO PROLASTIN NO TRATAMENTO DA DPOC CAUSADA PELA DEFICIÊNCIA DA ALPHA 1 ANTITRIPSINA

Camilla Koblinski de Moraes¹, Renata Szpak²

Resumo

A deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) é uma rara condição genética associada a distúrbios pulmonares graves, notadamente a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Este artigo tem como objetivo principal ampliar o conhecimento sobre essa condição, investigando cientificamente a eficácia do medicamento Prolastin e sua abordagem terapêutica em indivíduos com deficiência de AAT. O Prolastin demonstrou eficácia no tratamento, reduzindo a inflamação crônica e protegendo os alvéolos pulmonares. Estudos epidemiológicos revelam alta prevalência da deficiência em populações de ascendência europeia, incluindo o Brasil, onde a triagem é necessária. A terapia de reposição intravenosa com Prolastin é eficaz na desaceleração da progressão da doença, redução de infecções e preservação da função pulmonar, particularmente em pacientes com obstrução moderada. No entanto, desafios relacionados à frequência das infusões e custos necessitam de soluções para otimizar o tratamento. A pesquisa contínua é crucial para aprofundar a compreensão e tratamento das influências genéticas na DPOC. A identificação precoce, triagem apropriada e tratamento personalizado desempenham um papel fundamental na redução da morbidade e mortalidade associadas à DPOC.

Palavras-chave: Prolastin. DPOC. Alpha 1 Antitripsina. Tratamento.

Abstract

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AAT) is a rare genetic condition associated with severe lung disorders, notably Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). This article aims to primarily expand the knowledge about this condition by scientifically investigating the effectiveness of the drug Prolastin and its therapeutic approach in individuals with AAT deficiency. Prolastin has demonstrated efficacy in treatment by reducing chronic inflammation and protecting lung alveoli. Epidemiological studies reveal a high prevalence of this deficiency in populations of European descent, including Brazil, where screening is necessary. Intravenous replacement therapy with Prolastin is effective in slowing disease progression, reducing infections, and preserving lung function, especially in patients with moderate obstruction. However, challenges related to infusion frequency and costs require solutions to optimize treatment. Continuous research is crucial to deepen the understanding and treatment of genetic influences in COPD. Early identification, proper screening, and personalized treatment play a fundamental role in reducing morbidity and mortality associated with COPD.

Keywords: Prolastin, COPD, Alpha 1 Antitripsina, treatment

Introdução

A deficiência da alfa-1 antitripsina é uma condição genética rara que apresenta associação com distúrbios pulmonares significativos, notadamente a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), enfisema e fibrose cística. Entretanto, devido à sua complexidade peculiar, a oferta de

¹ Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: camilla.kmoraes@hotmail.com

² Farmacêutica, Prof.^a Dra. Universidade Tuiuti do Paraná



tratamentos eficazes permanece limitada. O medicamento Prolastin tem se revelado como uma terapêutica eficaz no tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina, com potencial para mitigar o risco de desenvolvimento destas patologias.

A eficácia do Prolastin no contexto da DPOC, que tem sua origem na insuficiência de alfa-1 antitripsina, deriva da sua capacidade de suplementar a alfa-1 antitripsina deficiente ou ausente no organismo, desencadeando, assim, uma resposta mitigadora contra as manifestações adversas resultantes desta deficiência no sistema respiratório. A terapia com este medicamento contribui para a preservação da integridade pulmonar, mediante a redução da inflamação crônica e a prevenção da degeneração dos alvéolos pulmonares.

Este artigo tem como objetivo primordial ampliar e disseminar o conhecimento acerca deste fator de risco, ao passo que explora, de maneira científica, a eficácia do Prolastin e sua abordagem terapêutica em indivíduos com deficiência de alfa-1 antitripsina.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando três bases de dados científicas: Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medline via PubMed. A estratégia de busca implica na utilização dos descritores “Prolastin”, “DPOC”, “Alpha 1 Antitripsina”, “tratamento” e outros conceitos relacionados, com o objetivo de recuperar publicações no período de 2008 a 2023.

Os critérios de inclusão dos artigos foram criados a fim de selecionar estudos que apresentem dados clínicos e científicos sólidos relacionados ao uso do medicamento Prolastin no tratamento da DPOC causada pela deficiência da Alpha 1 Antitripsina. Foram excluídos artigos que não se enquadrem na temática específica ou que não apresentem qualidade de estudos de eficácia suficiente.

Resultados e Discussão

Fisiopatologia

Diversas alterações genéticas estão associadas a um maior risco de desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). Entre essas alterações, destacam-se os polimorfismos relacionados à alfa-1-antiquimotripsina e alfa-2- macroglobulina, proteínas produzidas principalmente por hepatócitos e macrófagos alveolares. No entanto, é importante observar que tais polimorfismos são considerados raros, e as evidências que sustentam sua contribuição para a susceptibilidade à DPOC são limitadas. (CARDOSO, 2009)

A alfa-1 antitripsina é uma glicoproteína de 52 KDa, membro da família das proteínas SERPINA (inibidoras de proteases de serina), cuja codificação é realizada por um único gene localizado no braço longo do cromossomo 14. A alfa-1 antitripsina age como inibidor da tripsina e



é a principal anti-protease presente nas vias aéreas. O gene SERPINA1, responsável pela síntese da alfa-1 antitripsina, apresenta uma notável diversidade polimórfica, com a identificação de mais de 125 alelos. A deficiência grave de alfa-1 antitripsina nos fluidos sanguíneos e nos tecidos está associada à herança de dois alelos deficientes deste gene. (PINHO, 2013). Entre os alelos deficientes, destaca-se o alelo Z, que está predominantemente relacionado ao desenvolvimento do enfisema e é responsável por cerca de 95% dos casos de deficiência de alfa-1 antitripsina. Adicionalmente, o alelo S está associado a esta patologia em aproximadamente 5% dos casos. Na população em geral, o genótipo mais comum é o PiMM (PiM2PiM3), enquanto o genótipo deficiente mais comumente relacionado ao elevado risco de desenvolvimento de doenças pulmonares é o PiZZ. Aproximadamente 95% dos pacientes com deficiência grave de alfa-1 antitripsina são homocigotos para o alelo PiZZ, enquanto os heterocigotos PiZS apresentam cerca de um terço dos níveis normais de atividade da alfa-1 antitripsina no soro. (PINHO, 2013)

Em sua forma clássica, essa mutação genética leva à produção de alfa-1 antitripsina anormal no fígado, resultando em níveis reduzidos de alfa-1 antitripsina no sangue e nos tecidos, atingindo apenas de 10% a 20% dos valores normais. Essa alteração genética aumenta a suscetibilidade dos pulmões à elastase neutrofílica ativada, liberada por células inflamatórias, contribuindo para um rápido declínio no volume expiratório forçado ao primeiro segundo (FEV1) e, conseqüentemente, para um maior risco de DPOC e cirrose hepática. (PINHO, 2013)

A mutação mais comum, conhecida como alelo Z, torna a proteína alfa-1 antitripsina suscetível à formação de polímeros, o que contribui para a lesão pulmonar. As mudanças conformacionais na molécula da alfa-1 antitripsina tipo Z, resultantes da mutação genética, induzem à polimerização irreversível, ocorrendo tanto nos hepatócitos quanto nas células pulmonares. (PINHO, 2013)

Dessa maneira, o enfisema é o desfecho de um desequilíbrio no sistema elastase/anti-elastase no pulmão. Em outras palavras, ocorre uma perturbação no equilíbrio entre proteases e anti-proteases, levando à destruição alveolar. Esse desequilíbrio resulta em um declínio acentuado do VEF1 e ao desenvolvimento do enfisema pulmonar em idades precoces. Enquanto as elastases neutrofílicas têm a capacidade de degradar a elastina e outros componentes do tecido, as anti-elastases desempenham o papel de proteger os pulmões contra essas enzimas. Portanto, tanto um excesso na atividade da elastase quanto uma deficiência na atividade da anti-elastase (os mecanismos de defesa pulmonar) podem conduzir ao desenvolvimento do enfisema, devido ao desequilíbrio resultante em atividade proteolítica excessiva e lesão alveolar, incluindo a degradação da elastina e de outros componentes da matriz extracelular do trato respiratório inferior. (PINHO, 2013)

Epidemiologia

Globalmente, estima-se que 3,4 milhões de indivíduos apresentem os fenótipos PiZZ, PiSS e PiSZ. Na Península Ibérica, a variante S é preponderante. Em Portugal, de acordo com as investigações de Serres (2003) relacionadas ao nosso país, estima-se que um em cada 3,8



indivíduos possua um dos cinco fenótipos com alelos deficientes (PiMS, PiMZ, PiSS, PiSZ e PiZZ). (COSTA; SANTOS 2009)

O Brasil exibe uma notável diversidade racial em sua população, inclusive devido à presença de imigrantes originários de países europeus. Embora não haja disponibilidade de dados epidemiológicos abrangentes relacionados à prevalência da deficiência de alfa-1 antitripsina na população geral brasileira, uma investigação transversal envolvendo 926 pacientes diagnosticados com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em cinco diferentes regiões do país revelou uma prevalência global de 2,8% para a deficiência de alfa-1 antitripsina, e 0,8% para o genótipo Pi*ZZ. Estas cifras se alinham com as estimativas que apontam que a deficiência grave de alfa-1 antitripsina é responsável por 0,1% a 1% dos casos de DPOC. Tais resultados enfatizam a necessidade imperiosa de ampliar a vigilância e a implementação de programas de triagem destinados à identificação da deficiência de alfa-1 antitripsina na população brasileira afetada pela DPOC. (JARDIM et al., 2021)

No estudo epidemiológico denominado Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar, realizado para rastrear a DPOC na cidade de São Paulo, foi descoberto que 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais eram portadores dessa doença, e 12,5% desses indivíduos nunca tinham sido expostos ao tabaco. A partir desses dados, pode-se inferir que outros fatores de risco para essa patologia, além do tabagismo, desempenham um papel importante no Brasil, incluindo a deficiência de alfa-1 antitripsina. Um estudo em portadores de DPOC identificou uma deficiência grave de alfa-1 antitripsina em 2-3% dos pacientes. De acordo com o estudo, estima-se que existam de 5 a 7 milhões de portadores de DPOC no Brasil, embora não se saiba quantos desses pacientes apresentam deficiência de alfa-1 antitripsina ou qual alelo deficiente é mais comum. Um estudo realizado no Brasil encontrou 12,8% de heterozigotos para os alelos S ou Z, ou o heterozigoto composto; contudo, a amostra não é representativa da população brasileira, pois incluiu apenas portadores de fibrose cística. (CAMELIER et al., 2008)

A deficiência de alfa-1 antitripsina afeta principalmente indivíduos de ascendência europeia. A prevalência estimada do genótipo grave mais comum (PiZZ) é de 1:2.000-5.000 indivíduos na Europa e de 1:5.000-7.000 indivíduos de ascendência europeia que residem em países como Canadá, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia. Estudos epidemiológicos utilizam métodos de coorte e prevalência para estimar as frequências do genótipo PiZ e desenvolver mapas de interpolação ponderada pelo inverso da distância, fornecendo informações sobre a distribuição genotípica global. De acordo com esse método, estima-se que existam 6.000 indivíduos com o genótipo Pi*ZZ no Brasil. (JARDIM et al., 2021)

Efetividade

A DPOC resultante da deficiência de alfa-1 antitripsina, pode ser tratada com a infusão intravenosa periódica de uma proteína purificada do plasma humano chamada Prolastin. Essa terapia é o único tratamento específico atualmente disponível e tem se mostrado eficaz na redução



da progressão da doença tendo como objetivo aumentar os níveis séricos de alfa-1 antitripsina, com doses de 60 mg/kg administradas semanalmente, com o propósito de restaurar a capacidade de proteção pulmonar contra a degradação tecidual causada pela elastase. (CAMELIER et al., 2008)

Pacientes com deficiência grave de alfa-1 antitripsina, podem se beneficiar significativamente da terapia de reposição intravenosa a longo prazo. Essa terapia é segura e eficaz, e demonstrou reduzir a frequência e gravidade das infecções pulmonares, retardar a deterioração da função pulmonar e contribuir para a redução da mortalidade. Indivíduos com um padrão obstrutivo moderado (VEMS de 35-60% do previsto) normalmente obtêm mais vantagens do que aqueles com obstrução aérea grave. (CARDOSO, 2009)

No entanto, a terapia de reposição não é atualmente recomendada para indivíduos sem evidência de enfisema, e seus benefícios para pacientes com patologia pulmonar grave (VEMS \leq 35% do previsto) ou leve (VEMS \geq 50-60% do previsto) são menos claros, de acordo com as diretrizes da ATS/ERS de 2003. No entanto, independentemente do estágio da DPOC em pacientes com deficiência de alfa-1 antitripsina, o declínio no VEMS é significativamente menor durante o período de tratamento com reposição intravenosa. (CARDOSO, 2009)

A infusão dos vários preparados de alfa-1 antitripsina demonstrou atender critérios bioquímicos de eficácia, preservando a atividade antielastolítica das moléculas após a administração intravenosa. Além disso, a terapia consegue elevar os níveis séricos acima do “limiar protetor”, considerado um ponto fundamental para o sucesso do tratamento de reposição. (CAMELIER et al., 2008)

É importante notar que as infusões semanais podem ser inconvenientes para os pacientes, especialmente considerando o tempo necessário para o preparo do medicamento e a duração da infusão, que pode chegar a até 4 horas no hospital. Estudos têm explorado alternativas para tornar a posologia mais conveniente, investigando o perfil farmacocinético de doses administradas em intervalos mais espaçados. Doses de 50 ou 60 mg/kg a cada 7 dias e doses de 100 ou 120 mg/kg a cada 14 dias conseguiram manter níveis séricos acima do limiar protetor em mais de 85% do intervalo entre as doses, sendo consideradas adequadas. No entanto, em regimes com intervalos de 21 e 28 dias, seria necessária uma dosagem mais elevada de alfa-1 antitripsina para alcançar níveis séricos eficazes, o que, na prática, aumentaria os custos do tratamento. Em um estudo realizado na Dinamarca, a infusão mensal de 250 mg/kg resultou em níveis séricos inadequados em cerca de 5 dos 28 dias de cada ciclo de tratamento. (CAMELIER et al., 2008)

Em um estudo conduzido por Fonseca (2021), o tratamento específico para a deficiência de alfa-1 antitripsina baseia-se na terapia de substituição ou reposição de AAT, a qual é administrada por via intravenosa. A reposição de AAT tem o efeito de retardar a redução da densidade pulmonar, medida por meio de tomografia computadorizada (TC), e, conseqüentemente, desacelerar a progressão do enfisema. Os critérios e indicações para essa abordagem variam de acordo com os dados disponíveis na literatura. É de suma importância implementar o tratamento de reposição com o propósito de reduzir a perda de tecido pulmonar, diminuir a taxa de mortalidade e preservar a função pulmonar. (FONSECA, 2021)



Conclusão

A DPOC é uma condição complexa, influenciada por uma variedade de fatores genéticos, entre os quais se destacam os polimorfismos relacionados à alfa-1 antitripsina. Embora essas variações genéticas sejam consideradas raras, sua contribuição para a susceptibilidade à DPOC é significativa, especialmente em casos de deficiência grave de alfa-1 antitripsina, que está fortemente associada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar.

A compreensão da diversidade polimórfica no gene SERPINA1 e a prevalência de alelos deficientes, como PIZZ e PiSZ, são fundamentais para identificar indivíduos em risco e implementar estratégias de triagem e tratamento eficazes. Além disso, a epidemiologia da deficiência de alfa-1 antitripsina varia de acordo com a região, sendo mais comum em populações de ascendência europeia, mas também presente em outras etnias, como a brasileira.

O tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina por meio da terapia de reposição intravenosa, como a infusão de Prolastin, demonstrou ser eficaz na redução da progressão da doença, na diminuição das infecções pulmonares e na melhoria da função pulmonar. No entanto, questões relacionadas à frequência e custos das infusões ainda precisam ser consideradas para otimizar a eficácia do tratamento e torná-lo mais acessível.

Em última análise, a pesquisa e a prática clínica contínuas são necessárias para melhor compreender e abordar a influência dos fatores genéticos, como a deficiência de alfa-1 antitripsina, na DPOC. A identificação precoce, a triagem adequada e o tratamento personalizado desempenham um papel crucial na redução da morbidade e mortalidade associadas a essa doença pulmonar debilitante.

Referências

- AQUILES ASSUNÇÃO CAMELIER et al., Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento, *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v. 34, n. 7, p. 514–527, 2008.
- CARDOSO, P. N. Deficiência de alfa-1-antitripsina na doença pulmonar obstrutiva crônica. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2009.
- COSTA, Carla Alves; SANTOS, Cristina; Défice de alfa-1 antitripsina. A experiência do Hospital de Pulido Valente com a terapêutica de reposição, *Revista Portuguesa De Pneumologia*, v. 15, n. 3, p. 473–482, 2009.
- CRUZ, Thaís Ferreira da; Avaliação das pequenas vias aéreas em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e deficiência de alfa-1 antitripsina. *Uerj.br*, 2018.
- FJ DE SERRES, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clinical Genetics*, 2003.
- JARDIM, José R et al., Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 47, p. e20200380, 2021.
- PINHO, C. M. S. Tratamento de Reposição na Deficiência de Alfa-1-Antitripsina em Doentes com Enfisema Pulmonar. *ProQuest*, 2013. Disponível em: <<https://www.proquest.com/openview/24fbaa7cd2579e8fadab8b0eb54a5db4/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>>. Acesso em: 17 ago. 2023.



PIRES, V. A. C. Défice de alfa-1 antitripsina: do gene ao tratamento. ProQuest, 2008. Disponível em: <<https://www.proquest.com/openview/d00872f699d42bae4cbcf04d6141fcec/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>>. Acesso em: 17 ago. 2023.

RUSSO, Ralph P et al., Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil, *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, v. 42, n. 5, p. 311–316, 2016.

SILVA, C.; VERA, M., Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas: Alpha-1 antitrypsin deficiency and obstructive diseases. *Revista Científica do Iamspe*, v. 10, n. 3, 2021.

STOCKS, James M et al., Pharmacokinetic comparability of Prolastin®-C to Prolastin® in alpha1-antitrypsin deficiency: a randomized study, *BMC clinical pharmacology*, v. 10, n. 1, 2010.

TORRES-DURÁN, María et al., Recommendations for the Implementation of the Self- Administration of Alpha-1 Antitrypsin, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, v. Volume 18, p. 1691–1700, 2023.

VERA, Maria; FEITOSA, Paulo Henrique; Como estamos no Brasil com o tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina?, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 48, 2022.