

## EXAMES DIAGNÓSTICOS PARA DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde  
– DAE/SAS/MS

### Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

### A Doença

A deficiência da enzima alfa-1 antitripsina (AAT) é um distúrbio genético de herança autossômica co-dominante que tem diversas implicações clínicas e que afeta especialmente pulmões e fígado. Estudos epidemiológicos realizados ao redor do mundo mostraram que a deficiência de AAT é aproximadamente tão frequente quanto a fibrose cística, afetando um em cada 2.000-5.000 indivíduos. (1)

A prevalência de DPOC entre deficientes graves da enzima é estimada entre 75-85%. Doença hepática ocorre em 12-16% dos casos. A história natural da deficiência de AAT não é bem conhecida. Em um estudo com 11 anos de seguimento incluindo portadores de deficiência grave, a mortalidade foi de 37%, sendo a maior parte dos casos (59%) decorrente de insuficiência respiratória. (2)

A relevância epidemiológica da deficiência como causa de DPOC ainda não está bem esclarecida. No estudo epidemiológico PLATINO (Projeto Latino-Americano de

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 31**

Investigação em Obstrução Pulmonar), delineado para o rastreamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) por espirometria e conduzido na cidade de São Paulo, 15,8% dos indivíduos com 40 anos ou mais eram portadores de distúrbio ventilatório obstrutivo compatível com DPOC; destes, 12,5% nunca haviam fumado. Um estudo em portadores de DPOC encontrou deficiência grave de AAT em 2-3% dos pacientes. (3-4)

Portadores de deficiência grave de AAT têm queda acelerada da função pulmonar como passar do tempo. Em relação ao tratamento, apesar de haver poucos estudos com essa população, a DPOC secundária à deficiência de AAT deve ser tratada da mesma forma que a recomendada para os não portadores da deficiência, incluindo suspensão do tabagismo, fármacos broncodilatadores, corticosteróides inalatórios (quando indicados), reabilitação pulmonar e tratamento precoce e adequado de exacerbações. Estudos com terapia de reposição enzimática específica não demonstraram melhora clínica significativa. (5-6)

Uma possível exceção ao tratamento inespecífico da doença pulmonar diz respeito ao tratamento cirúrgico. A cirurgia redutora de volume pulmonar tem mostrado resultados menos favoráveis em pacientes com deficiência de AAT. Em relação ao transplante pulmonar os resultados funcionais são considerados bons e a sobrevida média em cinco anos é de cerca de 50%. (7)

Os seguintes achados clínicos contribuem para a suspeita clínica de deficiência de alfa-1 antitripsina como causa de doença respiratória:

1. enfisema pulmonar de início precoce (idade inferior a 45 anos), especialmente se não fumante ou com baixa carga tabágica;
2. enfisema em não fumantes;
3. enfisema com predominância em bases pulmonares; ou
4. enfisema associado a doença hepática inexplicada ou com história familiar positiva para a deficiência.

### **O Procedimento**

Na presença de um ou mais dos fatores a dosagem do nível sérico está indicada. Deficiência da atividade de alfa1-antitripsina (AAT) é definida por um nível sérico abaixo de 11  $\mu\text{mol/L}$  (50-80 mg/dL), em combinação com um genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns, ou seja, s e z (genes relacionados a AAT). A genotipagem é realizada em uma amostra de sangue usando a tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou análise da curva de fusão. Na presença de nível sérico acima de 20  $\mu\text{mol/L}$  (80 mg/dL), é improvável que exista deficiência clinicamente significativa. (5-9)

### **Recomendação da CONITEC**

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 1ª reunião extraordinária do plenário do dia 04/07/2012 recomendaram a incorporação da Dosagem de Nível Sérico de Alfa-1 Antitripsina (método nefelométrico) e da Genotipagem para Alfa-1 Antitripsina (PCR ou análise de curva de fusão) para diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina em portadores de DPOC, conforme PCDT a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

## Decisão

### PORTARIA N - 29, DE 25 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos Budesonida, Beclometasona, Fenoterol, Salbutamol, Formoterol e Salmeterol; a Vacina contra Influenza; a Oxigenoterapia domiciliar e os Exames Diagnósticos para Deficiência de Alfa-1 Antitripsina para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Ficam incorporados no SUS os medicamentos budesonida, beclometasona, fenoterol, salbutamol, formoterol e salmeterol; a vacina contra influenza; a oxigenoterapia domiciliar e os exames diagnósticos para deficiência de Alfa-1 Antitripsina para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico:

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

**CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA**

## Referências

1. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
2. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe Alpha1 -antitrypsin deficiency, *PiZ*. *Acta Med Scand* 1978; 204:345 -51.
3. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño 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.
4. Lieberman J, Winter B, Sastre A. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. *Chest*. 1986;89(3):370-3.
5. National Clinical Guideline Centre. NICE guidance on chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (update). National Clinical Guideline Centre 2010.
6. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2010:CD007851.
7. Camelier Aquiles A, Winter Daniel Hugo, Jardim José Roberto, Barboza Carlos Eduardo Galvão, Cukier Alberto, Miravittles Marc. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J. bras. pneumol.* [serial on the Internet]. 2008
8. 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.
9. Ferguson BS, Make B. Uptodate. In: Barrow D, ed. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease; 2011.