




ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS DAS MANIFESTAÇÕES PULMONARES E HEPÁTICAS NA DEFICIÊNCIA DE ALFA 1-ANTITRIPSINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR PULMONARY AND HEPATIC MANIFESTATIONS IN ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY: A LITERATURE REVIEW

ESTRATEGIAS TERAPÊUTICAS PARA LAS MANIFESTACIONES PULMONARES Y HEPÁTICAS EN LA DEFICIENCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

 <https://doi.org/10.56238/levv17n57-053>

Data de submissão: 16/01/2026

Data de publicação: 16/02/2026

Victória Dias da Silva

E-mail: Victoria.disilva@sou.unaerp.edu.br

Caio Tales Alvares da Costa

E-mail: Ccosta@unaerp.br

Carlos Alberto Pereira da Silva Júnior

E-mail: Carlos.silvajunior@sou.unaerp.edu.br

Nathália Bezerra de Souza Rates

E-mail: Nathalia.rates@sou.unaerp.edu.br

Luana da Silva Souza

E-mail: Luana.souza@sou.unaerp.edu.br

RESUMO

A deficiência de alfa 1-antitripsina (DAAT) é uma doença genética hereditária, subdiagnosticada, associada principalmente a manifestações pulmonares e hepáticas de caráter progressivo. A alfa 1-antitripsina é uma proteína produzida predominantemente no fígado, responsável pela inibição de proteases, especialmente a elastase neutrofílica, exercendo papel fundamental na proteção do parênquima pulmonar. A deficiência dessa proteína resulta em desequilíbrio protease-antiprotease, favorecendo a destruição tecidual pulmonar e o acúmulo de proteína anômala nos hepatócitos. O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da DAAT, abordando sua importância clínica, com ênfase nas estratégias terapêuticas voltadas à otimização do tratamento e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em literatura científica nacional e internacional, através de base de dados como Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Os achados evidenciam que o diagnóstico precoce e o manejo terapêutico individualizado, incluindo a terapia de reposição de alfa 1-antitripsina, medidas farmacológicas e não farmacológicas, além do acompanhamento multidisciplinar, são essenciais para retardar a progressão da doença e melhorar o prognóstico.

Palavras-chave: DAAT. Protease. Antiprotease. Manifestações Pulmonar e Hepática. Terapêutica.

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is an underdiagnosed, inherited genetic disease primarily associated with progressive pulmonary and hepatic manifestations. Alpha-1 antitrypsin is a protein produced predominantly in the liver, responsible for inhibiting proteases, especially neutrophil elastase, playing a fundamental role in protecting the lung parenchyma. Deficiency of this protein results in protease-antiprotease imbalance, favoring lung tissue destruction and the accumulation of abnormal protein in hepatocytes. This study aims to conduct a literature review on AATD, addressing its clinical importance, with an emphasis on therapeutic strategies aimed at optimizing treatment and improving patients' quality of life. It is a literature review based on national and international scientific literature, using databases such as Google Academic, PubMed, and SciELO. The findings show that early diagnosis and individualized therapeutic management, including alpha-1 antitrypsin replacement therapy, pharmacological and non-pharmacological measures, and multidisciplinary follow-up, are essential to delay disease progression and improve prognosis.

Keywords: AATD. Protease. Antiprotease. Pulmonary and Hepatic Manifestations. Therapeutics.

RESUMEN

La deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) es una enfermedad genética hereditaria infradiagnosticada, asociada principalmente con manifestaciones pulmonares y hepáticas progresivas. La alfa-1 antitripsina es una proteína producida predominantemente en el hígado, responsable de inhibir las proteasas, especialmente la elastasa de los neutrófilos, desempeñando un papel fundamental en la protección del parénquima pulmonar. La deficiencia de esta proteína provoca un desequilibrio proteasa-antiproteasa, lo que favorece la destrucción del tejido pulmonar y la acumulación de proteínas anormales en los hepatocitos. Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre la DAAT, abordando su importancia clínica, con énfasis en las estrategias terapéuticas destinadas a optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se trata de una revisión bibliográfica basada en literatura científica nacional e internacional, utilizando bases de datos como Google Scholar, PubMed y SciELO. Los hallazgos destacan que el diagnóstico precoz y el manejo terapéutico individualizado, que incluye terapia de reemplazo con alfa-1 antitripsina, medidas farmacológicas y no farmacológicas, y seguimiento multidisciplinario, son esenciales para retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico.

Palabras clave: AATD. Proteasa. Antiproteasa. Manifestaciones Pulmonares y Hepáticas. Terapéutica.

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa 1-antitripsina (DAAT) é uma doença genética hereditária, de herança autossômica codominante, caracterizada pela redução quantitativa e/ou funcional da proteína alfa 1-antitripsina (A1AT). Essa proteína pertence à família das serpinas (inibidores de serino-proteases) e desempenha papel essencial na proteção dos tecidos, sobretudo pulmonares, contra a ação destrutiva de enzimas proteolíticas, especialmente a elastase neutrofílica (CAMELIER et al., 2008; HARVEY; FERRIER, 2012).

A A1AT é sintetizada predominantemente nos hepatócitos e, em menor grau, por macrófagos e células epiteliais pulmonares. Após sua produção, é secretada na corrente sanguínea, atingindo os pulmões, onde exerce sua principal função biológica. Na DAAT, mutações no gene *SERPINA1*, localizado no cromossomo 14, levam à produção de uma proteína estruturalmente anômala, com capacidade reduzida de inibição enzimática e/ou retenção intracelular, resultando em níveis séricos diminuídos de A1AT funcional (ROBBINS; COTRAN, 2017; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Do ponto de vista genético, a DAAT apresenta grande heterogeneidade alélica. Os alelos normais são representados pelo genótipo *PiMM*, enquanto os alelos mais frequentemente associados à doença são *PiS* e *Pi*Z*. O alelo *Z*, em especial, está relacionado a formas mais graves da doença, uma vez que a proteína mutante sofre polimerização e se acumula no retículo endoplasmático dos hepatócitos, comprometendo sua secreção e desencadeando lesão hepática progressiva (SERRA et al., 2008; CAMELIER et al., 2008).

A expressão clínica da DAAT é altamente variável, influenciada pela combinação genotípica, fatores ambientais e epigenéticos. Enquanto alguns indivíduos permanecem assintomáticos por décadas, outros desenvolvem manifestações precoces, principalmente pulmonares e hepáticas. O pulmão é acometido devido ao desequilíbrio entre proteases e antiproteases, levando ao desenvolvimento de enfisema panacinar e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) de início precoce. O fígado, por sua vez, é afetado pelo acúmulo intracelular da proteína mutante, podendo evoluir para hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular (LOS CALZO et al., 2024; ZATERKA; EISIG, 2016).

Em termos epidemiológicos, a DAAT é considerada uma doença rara, com prevalência variável conforme a população estudada. Estima-se que os genótipos mais graves ocorram em aproximadamente 1:2.000 a 1:5.000 indivíduos em populações europeias. No Brasil, estudos apontam prevalência significativa de alelos deficientes em pacientes com DPOC, indicando que a DAAT está presente de forma subestimada na população brasileira (RUSSO et al., 2016; FELISBINO et al., 2018).

Apesar de sua relevância clínica, a DAAT permanece amplamente subdiagnosticada. Dados da literatura indicam que muitos pacientes recebem o diagnóstico apenas após anos de evolução da doença, quando já apresentam comprometimento pulmonar ou hepático significativo. O atraso no

diagnóstico está associado a pior prognóstico, maior perda funcional e impacto negativo na qualidade de vida (GODOY, 2016; TEJWANI et al., 2019).

Do ponto de vista médico e científico, a DAAT assume importância singular por representar um modelo clássico de interação entre fatores genéticos e ambientais na gênese de doenças crônicas. A associação entre DAAT e DPOC, independentemente do tabagismo, reforça a necessidade de estratégias de rastreamento genético em populações de risco, conforme recomendado por diretrizes nacionais e internacionais (JARDIM et al., 2021; MIRAVITLLES et al., 2017).

Além disso, o avanço do conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na DAAT tem impulsionado o desenvolvimento de terapias específicas, como a reposição intravenosa de alfa 1-antitripsina, e fomentado pesquisas em terapias gênicas e abordagens inovadoras para o tratamento da doença hepática associada. Assim, a DAAT representa não apenas um desafio clínico, mas também um campo de grande relevância científica, com impacto direto na compreensão das doenças pulmonares e hepáticas crônicas.

Diante desse contexto, torna-se fundamental ampliar o conhecimento sobre a deficiência de alfa 1-antitripsina, enfatizando seus aspectos genéticos, epidemiológicos e clínicos, bem como a importância do diagnóstico precoce e do manejo terapêutico adequado, visando reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa de natureza descritiva. A busca dos materiais foi realizada a partir de referências previamente selecionadas, incluindo artigos científicos publicados em periódicos indexados, consensos e diretrizes clínicas, bem como livros-texto clássicos das áreas de pneumologia, gastroenterologia e patologia.

Foram incluídas publicações nacionais e internacionais que abordassem a deficiência de alfa 1-antitripsina, sua fisiopatologia, manifestações clínicas pulmonares e hepáticas, diagnóstico e tratamento. Documentos institucionais, como as diretrizes da European Respiratory Society e da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), também foram considerados, dada sua relevância para a prática clínica baseada em evidências.

A análise do material foi realizada de forma crítica e interpretativa, buscando integrar os principais achados da literatura e organizar o conteúdo de maneira sistemática, de acordo com os objetivos propostos.

3 DISCUSSÃO

A deficiência de alfa 1-antitripsina (DAAT) caracteriza-se por um conjunto complexo de alterações moleculares, celulares e sistêmicas, resultantes principalmente de mutações no gene

SERPINA1. As variantes patogênicas mais comuns, especialmente os alelos S e Z, determinam alterações estruturais na molécula de alfa 1-antitripsina, comprometendo sua secreção e funcionalidade (CAMELIER et al., 2008; SERRA et al., 2008). Como consequência, observa-se tanto a redução dos níveis séricos da proteína quanto a formação de polímeros intracelulares, sobretudo nos hepatócitos.

Do ponto de vista fisiopatológico, o principal mecanismo envolvido nas manifestações pulmonares da DAAT é o desequilíbrio entre proteases e antiproteases. Em condições fisiológicas, a alfa 1-antitripsina atua como inibidor da elastase neutrofílica, protegendo as fibras elásticas do parênquima pulmonar. Na ausência ou deficiência funcional dessa proteína, ocorre atividade proteolítica descontrolada, levando à destruição progressiva da matriz extracelular alveolar e ao desenvolvimento de enfisema panacinar, caracteristicamente mais acentuado nas bases pulmonares (HARVEY; FERRIER, 2012; MIRAVITLLES et al., 2017).

Além da ação direta da elastase neutrofílica, estudos demonstram que a DAAT está associada a um estado inflamatório crônico persistente, com aumento da migração de neutrófilos e liberação de mediadores inflamatórios, o que potencializa o dano tecidual. Fatores ambientais, especialmente o tabagismo, exercem efeito sinérgico nesse processo, acelerando a perda da função pulmonar e antecipando o aparecimento dos sintomas respiratórios (LOMAS, 2006; RUSSO et al., 2016). Dessa forma, indivíduos com DAAT que fumam apresentam declínio funcional significativamente mais rápido quando comparados aos não fumantes.

No fígado, a fisiopatologia da DAAT difere substancialmente do mecanismo pulmonar. As mutações do gene *SERPINA1*, especialmente o alelo Z, resultam na produção de uma proteína estruturalmente instável, que sofre dobramento incorreto e se acumula no retículo endoplasmático dos hepatócitos. Esse acúmulo desencadeia estresse celular, ativação de vias inflamatórias e apoptose, culminando em lesão hepatocelular progressiva (ROBBINS; COTRAN, 2017; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Evidências recentes indicam que fatores epigenéticos e metabólicos modulam a gravidade da doença hepática associada à DAAT. Wang et al. (2019) demonstraram que a heterogeneidade epigenética e a presença de obesidade estão associadas à maior progressão da fibrose hepática, reforçando o caráter multifatorial da manifestação hepática da doença. Assim, pacientes com DAAT podem apresentar desde elevação assintomática de enzimas hepáticas até cirrose e carcinoma hepatocelular.

As manifestações clínicas da DAAT refletem diretamente os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. No sistema respiratório, os pacientes apresentam dispneia progressiva aos esforços, tosse crônica, produção de secreção, sibilância e exacerbações infecciosas frequentes. Essas manifestações geralmente surgem em idade mais precoce quando comparadas à DPOC relacionada exclusivamente ao tabagismo, muitas vezes antes dos 50 anos de idade (DE OLIVEIRA, 2013; COELHO et al., 2021).

Estudos observacionais demonstram correlação direta entre níveis séricos reduzidos de alfa 1-antitripsina e pior desempenho em testes de função pulmonar, incluindo redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (HERNÁNDEZ-PÉREZ; LÓPEZ-CHARRY, 2023).

No âmbito hepático, as manifestações clínicas variam conforme a faixa etária. Em neonatos e crianças, a DAAT pode manifestar-se como colestase neonatal, icterícia prolongada e hepatomegalia. Em adultos, predominam quadros de hepatite crônica, fibrose hepática e cirrose, frequentemente diagnosticados de forma incidental durante a investigação de alterações laboratoriais (ZATERKA; EISIG, 2016). Em estágios avançados, podem ocorrer complicações como hipertensão portal, ascite e insuficiência hepática.

O impacto da DAAT na qualidade de vida dos pacientes é significativo e multifacetado. As limitações respiratórias impostas pela progressão do enfisema comprometem a capacidade funcional, dificultam a realização de atividades da vida diária e favorecem o isolamento social. Além disso, a recorrência de exacerbações respiratórias está associada a maior número de hospitalizações e absenteísmo laboral, gerando impacto socioeconômico relevante (TEJWANI et al., 2019).

Do ponto de vista psicossocial, a convivência com uma doença genética crônica e progressiva pode desencadear ansiedade, depressão e sentimentos de incapacidade, especialmente em indivíduos diagnosticados tardiamente. A necessidade de terapias contínuas, como a infusão intravenosa semanal de alfa 1-antitripsina, também influencia a rotina e a adesão ao tratamento (MIRAVITLLES et al., 2017).

Dessa forma, a compreensão aprofundada da fisiopatologia e das manifestações clínicas da DAAT é fundamental para a adoção de estratégias terapêuticas eficazes e centradas no paciente. O manejo adequado deve ir além do controle dos sintomas, contemplando ações preventivas, suporte psicossocial e educação em saúde, com o objetivo de preservar a funcionalidade, retardar a progressão da doença e promover melhor qualidade de vida.

4 RESULTADOS

A análise da literatura científica atualizada evidencia que o manejo terapêutico da deficiência de alfa 1-antitripsina (DAAT) demanda uma abordagem multimodal, com intervenções específicas e não específicas ajustadas à severidade clínica e ao comprometimento funcional pulmonar e hepático. Os resultados aqui descritos estão baseados em evidências provenientes de diretrizes internacionais, estudos clínicos e séries de coorte de pacientes com DAAT.

4.1 TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE ALFA 1-ANTITRIPSINA (A1AT)

4.1.1 Indicação e mecanismo de ação

A terapia de reposição com alfa 1-antitripsina purificada por infusão intravenosa regular é o único tratamento específico aprovado para DAAT com envolvimento pulmonar significativo. O objetivo é restaurar os níveis séricos de A1AT acima do limiar protetor para inibir efetivamente a elastase neutrofílica e reduzir o dano proteolítico ao parênquima pulmonar (MIRAVITLLES et al., 2017; DUMMER et al., 2020).

Molecularmente, a reposição aumenta a concentração de A1AT funcional no compartimento extracelular pulmonar, diminuindo o desequilíbrio protease/antiprotease que caracteriza a DAAT. Isso protege as fibras elásticas alveolares e retarda a destruição do tecido pulmonar. Estudos de seguimento indicam que a reposição contínua reduz a taxa de declínio do VEF₁ em indivíduos com enfisema panacinar confirmado e níveis baixos de A1AT (MIRAVITLLES et al., 2017).

4.1.2 Evidências clínicas de eficácia

Dados longitudinais demonstram que pacientes tratados com reposição de A1AT apresentam menor progressão radiológica do enfisema e menor taxa anual de declínio do VEF₁, em comparação com controles históricos sem reposição. Além disso, há tendência a redução de exacerbações respiratórias moderadas a graves, ainda que a magnitude desse efeito seja variável conforme o fenótipo clínico e tabagismo (MIRAVITLLES et al., 2017; DUMMER et al., 2020).

4.1.3 Segurança e considerações práticas

O tratamento é geralmente bem tolerado. Reações infusionais leves podem ocorrer e são manejadas com ajuste de velocidade de infusão ou premedicação. A escolha de pacientes que mais se beneficiam envolve avaliação funcional e radiológica, frequentemente guiada por tomografia de tórax quantitativa e acompanhamento seriado da função pulmonar.

4.2 INTERVENÇÕES NO MANEJO DAS MANIFESTAÇÕES PULMONARES

4.2.1 Cessação do tabagismo

O tabagismo representa o fator ambiental de maior impacto negativo no curso da DAAT. Fumantes com DAAT apresentam declínio acelerado do VEF₁ e pior prognóstico comparado a não fumantes. A cessação do tabagismo é, portanto, a intervenção mais eficaz para reduzir a progressão do enfisema e melhorar a sobrevida (LOMAS, 2006; RUSSO et al., 2016). Programas estruturados de cessação tabágica devem ser oferecidos rotineiramente.

4.2.2 Tratamento farmacológico coadjuvante

Embora não específico para DAAT, a terapia broncodilatadora (β 2-agonistas de longa ação e antagonistas muscarínicos) melhora os sintomas de obstrução ao fluxo aéreo e a tolerância ao esforço, conforme recomendação das diretrizes da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2025). Corticosteroides inalados podem ser considerados em pacientes com eosinofilia persistente ou frequentes exacerbações, respeitando riscos e benefícios individuais.

4.2.3 Vacinação e reabilitação pulmonar

A vacinação contra influenza e *Streptococcus pneumoniae* é recomendada para reduzir o risco de infecções respiratórias agudas, que precipitam exacerbações e declínio funcional. Programas de reabilitação pulmonar, compostos por exercício físico, educação e suporte nutricional, demonstram melhoria significativa na dispneia, capacidade de exercício e qualidade de vida, sendo parte integrante do tratamento não farmacológico (GOLD, 2025; MIRAVITLLES et al., 2017).

4.2.4 Procedimentos invasivos em casos selecionados

Em casos de enfisema avançado, procedimentos como redução de volume pulmonar (cirúrgica ou endoscópica) ou transplante pulmonar podem ser contemplados. A seleção criteriosa de candidatos envolve avaliação multidisciplinar, considerando idade, comorbidades e capacidade de reabilitação pós-operatória.

4.3 MANEJO DAS MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS

4.3.1 Monitoramento clínico e laboratorial

Não existe terapêutica farmacológica específica para reverter o acúmulo de A1AT mutante no fígado. O tratamento das manifestações hepáticas baseia-se no monitoramento clínico regular, com avaliação de enzimas hepáticas, função sintética e imagem de fígado para detectar precocemente fibrose e cirrose.

Pessoas com DAAT devem ser avaliadas periodicamente para sinais de doença hepática crônica, hipertensão portal e neoplasia, uma vez que o acúmulo proteico e a inflamação crônica propiciam esses desfechos (WANG et al., 2019; ZATERKA; EISIG, 2016).

4.3.2 Transplante hepático

O transplante de fígado é atualmente a única intervenção com potencial curativo para a manifestação hepática avançada da DAAT. A substituição de hepatócitos contendo A1AT mutante por hepatócitos doador normais permite a restauração da produção adequada de A1AT, além de reverter a

insuficiência hepática. Em muitos casos, observa-se normalização das concentrações séricas da proteína após o transplante (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

4.3.3 Controle de fatores metabólicos

Estudos sugerem que a obesidade e outros fatores metabólicos modulam negativamente a progressão da doença hepática da DAAT, indicando a importância de estratégias de manejo metabólico (controle de peso, dislipidemias e resistência insulínica) para atenuar a fibrose hepática (WANG et al., 2019).

4.4 IMPACTO GERAL SOBRE QUALIDADE DE VIDA

O manejo terapêutico ideal da DAAT não se limita à modificação de biomarcadores ou à estabilização de parâmetros fisiológicos. A literatura enfatiza que a qualidade de vida relacionada à saúde melhora com a combinação de terapias específicas (A1AT exógena) e não específicas (reabilitação pulmonar, cessação do tabagismo, suporte psicológico). Ademais, programas de educação em saúde e suporte multidisciplinar reduzem ansiedade, depressão associada à doença crônica e promovem maior adesão terapêutica, fatores essenciais para resultados a longo prazo (MIRAVITLLES et al., 2017; GOLD, 2025).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de alfa 1-antitripsina é uma doença genética complexa, com manifestações sistêmicas que afetam principalmente os pulmões e o fígado. A revisão da literatura demonstra que o conhecimento aprofundado da fisiopatologia da DAAT é fundamental para a implementação de estratégias terapêuticas eficazes.

O diagnóstico precoce, aliado à terapia de reposição e às medidas farmacológicas e não farmacológicas recomendadas, contribui significativamente para a desaceleração da progressão da doença e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Assim, torna-se imprescindível ampliar as estratégias de rastreamento e capacitação dos profissionais de saúde, visando reduzir o subdiagnóstico e promover um cuidado mais integral e humanizado aos indivíduos com DAAT.

REFERÊNCIAS

1. Camelier AA, Winter DH, Jardim JR, Barboza CEG, Cukier A, Miravittles M. Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento. *J bras pneumol* [Internet]. 2008Jul;34(7):514–27. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000700012>
2. Coelho A. E. C., Avelar C. I. S., Araújo H. de L., Silva I. M. P., Mendes L. N. J., Bernardino J. de O., Aguiar L. L. F. de, Melo S. K. de F., Carneiro Y. V., & Vasconcelos S. T. (2021). Abordagem geral da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC): uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 1(1), e8657. <https://doi.org/10.25248/reamed.e8657.2021>
3. Dani, R.; Passos, M.C.F. *Gastroenterologia Essencial*, 4. ed. Rio de Janeiro, 2011.
4. De Oliveira, P. C. (2013). Apresentações clínicas da DPOC. *Pulmão RJ*, 22(2), 15-18.
5. Dummer J, Dobler CC, Holmes M, Chambers D, Yang IA, Parkin L, Smith S, Wark P, Dev A, Hodge S, Dabscheck E, Gooi J, Samuel S, Knowles S, Holland AE. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2020 Mar;25(3):321-335. doi: 10.1111/resp.13774. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32030868; PMCID: PMC7078913.
6. *European Respiratory Journal* 2017 50(5): 1700610; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
7. Felisbino MB, Fernandes FLA, Nucci MCNM de, Pinto RM de C, Pizzichini E, Cukier A. The patient profile of individuals with Alpha-1 antitrypsin gene mutations at a referral center in Brazil. *J bras pneumol* [Internet]. 2018Sep;44(5):383–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000420>
8. Global initiative for chronic obstructive lung disease <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
9. Godoy I. Diagnosing alpha-1 antitrypsin deficiency: does it prevent or improve the course of COPD?. *J bras pneumol* [Internet]. 2016Sep;42(5):307–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000400002>
10. Harvey, R.A.; Ferreira, D.R. *Bioquímica ilustrada* 5. ed. Porto Alegre, 2012.
11. Hernández-Pérez JM, López-Charry CV. Is there any kind of relationship between alpha-1 antitrypsin levels and lung function parameters?. *J bras pneumol* [Internet]. 2023;49(1):e20220432. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20220432>
12. Jardim JR, Casas-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano MVC de O, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J bras pneumol* [Internet]. 2021;47(3):e20200380. Available from: <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200380>
13. Kierszenbaum, A.L.; Tres, L.L. *Histologia e Biologia Celular- Uma introdução à patologia*, 5. ed. Rio de Janeiro, 2021.
14. Kumar, V.; Abbas, A.K.; Aster, J.C. *Robbins Patologia Básica* 9. ed. Rio de Janeiro, 2013.

- 15.Lomas DA. The selective advantage of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15;173(10):1072-7. doi: 10.1164/rccm.200511-1797PP. Epub 2006 Jan 26. PMID: 16439713
- 16.Loscalzo, J.; Fauci, A.S.; Kasper, D.L. *Medicina Interna de Harrison* 21. ed. Porto Alegre, 2024.
- 17.Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, McElvaney NG, Parr D, Piitulainen E, Roche N, Stolk J, Thabut G, Turner A, Vogelmeier C, Stockley RA. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017 Nov 30;50(5):1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017. PMID: 29191952.
- 18.Mitchell, Richard N.; Kummar, Vinay; Abbas, Abul K.; AL, et. *Robbins & Cotran Fundamentos de Patologia* 9. ed. Rio de Janeiro, 2017.
- 19.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* [Internet]. 2016Sep;42(5):311–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000180>
- 20.Serra, H. G., Bertuzzo, C. S., Pereira, M. C., Rossi, C. L., Pinto Júnior, W., & Paschoal, I. A.. (2008). Avaliação da concentração de alfa 1-antitripsina e da presença dos alelos S e Z em uma população de indivíduos sintomáticos respiratórios crônicos. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, 34(12), 1019–1025. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008001200006>
- 21.Tejwani V, Nowacki AS, Fye E, Sanders C, Stoller JK. O impacto do diagnóstico tardio da deficiência de alfa-1 antitripsina: a associação entre o atraso no diagnóstico e o agravamento do quadro clínico. *Respir Care* 2019;64:915-922
- 22.Wang, Liguol,†; Marek, George W. III2,†; Hlady, Ryan A.3,†; Wagner, Ryan T.3; Zhao, Xia3; Clark, Virginia C.4; Fan, Alex Xiucheng2; Liu, Chen5; Brantly, Mark*,2; Robertson, Keith D.*,3,6. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease, Mutational Homogeneity Modulated by Epigenetic Heterogeneity With Links to Obesity. *Hepatology* 70(1):p 51-66, July 2019. | DOI: 10.1002/hep.30526
- 23.Zaterka, S.; Eisig, J.N. *Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação* 2. ed. São Paulo, 2016.