

# Deficiência da Enzima Alfa-1 Antitripsina

Caroline Soares Troccoli<sup>1</sup>

Fernanda de Sousa Torraca<sup>2</sup>

Profa. Ms. Maria de Fátima Malizia Alves<sup>3</sup>

**Resumo:** A enzima alfa-1 antitripsina é uma enzima de suma importância para a homeostase corporal. Ela é responsável por inibir diversas enzimas como elastase, colagenase e tripsina, assim, evita-se a auto-digestão/lesão dos órgãos em que elas se encontram. Logo, uma deficiência em sua produção leva a sérias alterações.

**Abstract:** The enzyme alpha-1 antitrypsin is an enzyme of paramount importance for body homeostasis. It is responsible for inhibiting various enzymes such as elastase, collagenase and trypsin, thus preventing selfdigestion/injury of the organs in which they are found. Therefore, a deficiency in its production leads to serious physiological changes.

## Introdução

A deficiência da enzima alfa-1 antitripsina ocorre devido a uma mutação genética em que é uma doença genética multifatorial onde a taxa de progressão e a gravidade da patologia variam de indivíduo e ao tipo de mutação presente. Existem 3 principais alelos: M, S e Z em que o M (PiMM) indica o alelo normal enquanto que os outros dois alelos indicam uma falta da enzima. Ademais, tais pessoas podem ainda ser homozigotas, heterozigotas ou nulas, isto é, não produzem alfa-1 antitripsina (TOMMASO, 2003).

Tal doença acomete principalmente o pulmão e fígado, mas pode lesionar a pele, rins, bexiga e outros órgãos. Devido a sua morbimortalidade e prevalência relativamente alta para uma mutação genética, é muito estudada e com isso novos tratamentos e formas de diagnósticos vem sendo descobertos. (MITCHELL *et al*, 2012)

---

<sup>1</sup> Aluna do 4º ano do curso de Medicina da EMSM.

<sup>2</sup> Aluna do 4º ano do curso de Medicina da EMSM.

<sup>3</sup> Mestre em Bioquímica e professora da disciplina Iniciação à Prática Médica I na Escola de Medicina Souza Marques.

## **Epidemiologia**

Acredita-se que a mutação que leva a deficiência de alfa-1 antitripsina tenha surgido nas populações do norte da Europa (mutações com o alelo Z) e Península Ibérica (mutações com o alelo S). Porém, devido a grande miscigenação e encurtamento das distâncias, podemos encontrá-la em todos os continentes. (CAMALIER *et al*, 2008)

Infelizmente não há dados sobre a doença no Brasil em que somente existem estudos epidemiológicos em algumas cidades brasileiras, de modo que não se torna possível tornar esses resultados nacionais. Uma dessas razões é o grande número de diagnósticos errados, pois a doença é confundida com asma, bronquite e outras doenças respiratórias e hepáticas. (CAMALIER *et al*, 2008)

No entanto, algo que podemos evidenciar mundialmente é o fato da doença respiratória se apresentar mais em adultos devido ao acúmulo de fatores ambientais, e a doença hepática ser mais comum em crianças/neonatos (CAMALIER *et al*, 2008).

## **Fisiopatologia**

Segundo o II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica- DPOC-2004, enfisema é definido como a distensão dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, com destruição dos septos alveolares com fibrose mínima, sendo que faz parte do grupo de doenças definido como doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC), já que causam uma obstrução pulmonar que não é totalmente reversível, é progressiva e está associada a um processo inflamatório crônico. Vale ressaltar que a DPOC não acomete somente o parênquima pulmonar, mas também pode produzir consequências sistêmicas (JARDIM *et al*, 2004).

No caso clínico reportado, a etiologia do enfisema é a deficiência da alfa1 antitripsina que é uma glicoproteína de 52 kDa, inibidora da protease serina sérica, produzida pelos hepatócitos que tem como função inibir a elastase ,a colagenase e a tripsina. Essas são enzimas neutrofílicas e são ativadas principalmente no trato pulmonar, sendo capazes de destruir todo o parênquima pulmonar. Vale ressaltar que a alfa-1 antitripsina chega ao pulmão por dois mecanismos, através da circulação sanguínea e através da produção local nos macrófagos e nas células epiteliais dos brônquios. (VIDAL *et al*, 2006)

A deficiência da enzima relatada é uma doença genética, porém o gene da alfa-1 antitripsina é altamente polimórfico, tendo uma possibilidade infinita de formações alélicas, e de herança multifatorial, ou seja, possui etiologia

genética associada com fatores ambientais que somente associados irão desencadear a doença tendo taxa de progressão e gravidade variando entre os indivíduos. Temos 3 alelos codominantes, entre eles: o Z, o S e o M que são importantes para a doença hepática e pulmonar. Vale lembrar que a nomenclatura dos gene é Pi e a nomenclatura dos genótipos é baseado na capacidade do alelo de migrar no gel durante a eletroforese. O alelo M indica um fenótipo normal, com níveis adequados da enzima, já os alelos S e Z indicam níveis reduzidos de AAT. Além disso, existem fenótipos nulos em que o paciente não possui o gene que vai codificar a síntese da enzima, tendo níveis zerados dessa enzima sérica, levando a consequências muito graves. (TOMMASO, 2003)

Tabela 1  
**Relação entre genótipo e atividade da enzima alfa-1 antitripsina**

<b>Genótipo</b>	<b>Atividade enzimática</b>
<b>PiMM</b>	100%
<b>MZ</b>	60%
<b>SS</b>	50%-60%
<b>SZ</b>	30%-35%
<b>ZZ</b>	10%-15%
<b>Nulo</b>	0%

Pacientes com genótipo incluindo o alelo Z tem uma mutação de sentido trocado no braço longo do cromossomo 14, tendo troca de guanina, na posição 342, por adenina no éxon V do gene, com isso na síntese proteica tem uma substituição de lisina por ácido glutâmico, levando a um alargamento da estrutura proteica (folha beta) o que permite a polimerização entre os aminoácidos, unindo moléculas da alfa-1 antitripsina com outras moléculas na folha beta em um processo irreversível. A polimerização no retículo endoplasmático rugoso dos hepatócitos faz com que a secreção da enzima seja inibida, somente 15% da enzima mutada produzida é de fato secretada para o plasma e o que é produzido e não é secretado se acumula nas organelas dos hepatócitos, formando corpúsculos de inclusão, podendo levar a

hepatotoxicidade com alteração sérica das transaminases e em casos graves evoluir para cirrose. No entanto, é desconhecido porque alguns pacientes com o genótipo de risco podem desenvolver problemas pulmonares e/ou hepáticos ou não. Vale ressaltar que a AAT produzida pode ser funcionante, porém menos eficiente em inibir a elastase, levando 12 vezes mais tempo do que a variante normal para uma mesma quantidade de substrato e tem níveis séricos de 15 a 50 mg/dL, não sendo o suficiente para proteger o parênquima pulmonar e hepático. Sendo que formação alélica para deficiência de AAT mais comum são as que envolvem o alelo Z e a nomenclatura é Pi\*Z se for heterozigoto ou PiZZ se for homozigoto (FAUCI *et al*, 2016).

Já o paciente portador do genótipo S terá uma substituição de adenina por timina, no éxon III do gene, levando a troca de ácido glutâmico, na posição 264, por uma valina (mutação de sentido trocado), formando uma proteína de estrutura instável. Essas moléculas liberadas para a corrente sanguínea inibem a elastase dentro de um limite que é inferior à normalidade, mas próximo dela, ou seja, leva 5 vezes mais tempo para inibir do que a variante normal. O homozigoto para o alelo S tem níveis séricos de AAT entre 100 a 200 mg/dL, que podem ser suficiente para proteger o pulmão, mas quando associado aos alelos Z ou nulo, esses níveis caem, aumentando o risco de desenvolver doenças pulmonares e/ou hepáticas crônicas (FAUCI *et al*, 2016).

Existem outros genótipos como PiF, PiS ou PiNulo. Sendo que o nulo é muito raro na população e pacientes com esses fenótipos têm problemas pulmonares mais graves e precocemente, porém como não são capazes de codificar a AAT, não terão acúmulos da mesma nos hepatócitos, não tendo problemas hepáticos (FAUCI *et al*, 2016).

As lesões hepáticas relatadas nesse contexto clínico podem ser explicadas através de 3 principais mecanismos, são eles:

- a) Desequilíbrio protease-antiprotease: nesse processo haverá grandes quantidades de proteases ativadas o que leva a uma proteólise do parênquima hepático, podendo culminar em cirrose, em casos mais graves

- b) Resposta imune anormal contra antígenos hepáticos: no processo de proteólise haverá exposição de antígenos dos hepatócitos que podem ativar o sistema imune, levando a produção de uma resposta imune contra os próprios antígenos, piorando o quadro clínico
- c) Lesão por acúmulo de proteína mutante: foi dito que em pacientes com alelo Z apenas 15% das enzimas mutadas produzidas eram de fato liberada para o plasma, e o restante é acumulado em corpos de inclusão nos retículos endoplasmáticos rugosos dos hepatócitos, sendo que é tóxico para essas células, levando a lise celular.

Existem poucos estudos disponíveis sobre os fatores de risco para a deficiência de AAT, mas o sexo masculino foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento de doenças hepáticas crônicas nos adultos e nas crianças com homozigose AAT. Sendo que existem estudos afirmando uma relação de cofator entre hepatite C e alcoolismo que vão ser necessários para promover o desenvolvimento de problemas hepáticos crônicos em pacientes heterozigotos para AAT. Ademais, o tabagismo tem sido relatado como um acelerador da injúria pulmonar e um dos responsáveis pelo aumento da concentração de elastase (FAUCI *et al*, 2016).

O tabagismo é considerado um fator ambiental precipitante, entre seus efeitos incluem:

- a) Recrutamento e ativação das células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos via efeitos quimioatrativos diretos da nicotina e a indução da transcrição de NF- $\kappa$ B pelos radicais livres de oxigênio;
- b) Indução da liberação de neutrófilos pelas proteases celulares, o aumento da atividade de elastase do macrófago;
- c) Aumento da atividade de elastase do macrófago, que não é inibida pela alfa-1 antitripsina, bem como indução de atividade de metaloproteinase de matriz por neutrófilos e macrófagos ;
- d) Inativação de alfa-1 antitripsina (via oxidantes de fumo de tabaco ou de radicais livres derivados de neutrófilos)
- e) Diminuição dos níveis de antioxidantes via presença de abundantes espécies reativas de oxigênio.

Tendo como consequência maior injúria pulmonar, maior ativação das células inflamatórias e maior concentração de elastase dos neutrófilos.

Sabe-se que a deficiência de alfa-1 antitripsina vai levar a um desequilíbrio entre a atividade proteolítica das enzimas elastase, colagenase e tripsina e a atividade inibidora da AAT, promovendo uma destruição gradual do tecido elástico pulmonar, já que destrói principalmente as fibras de elastina. Vale ressaltar que existem 2 mecanismos para explicar essa proteólise intensa, incluindo uma deficiência da enzima inibidora ou um baixo nível sérico da mesma, muitas se acumulam no retículo endoplasmático dos hepatócitos podendo levar a hepatotoxicidade (FAUCI *et al*, 2016).

Então a destruição do tecido elástico pulmonar faz com que a expiração que depende da retração elástica seja dificultada, aumentando o volume acumulado no pulmão e diminuindo as taxas de fluxo expiratório máximo, tendo aumento do volume residual e alargamento das bases pulmonares. Além disso, a perda da retração elástica é responsável por uma diminuição do calibre das vias aéreas através da perda da tração radial sobre as mesmas, aumentando a resistência nas vias aéreas. Com isso, os pulmões podem se tornar volumosos e cobrir o coração (FAUCI *et al*, 2016).

Microscopicamente, os espaços alveolares são aumentados, separados por um delgado septo, sendo que os capilares dos septos são comprimidos e ficam sem vascularização. A ruptura da parede alveolar, devido a intensa proteólise, pode produzir espaços aéreos bem amplos, com hipotransparência no raio –X de tórax.

O enfisema é classificado de acordo com o padrão de acometimento das unidades de trocas gasosas (chamadas de ácinos) do pulmão distais ao bronquíolo terminal, sendo então dividido em:

- a) Enfisema centroacinar ou centrolobular: acomete principalmente os bronquíolos respiratórios e os canais alveolares no centro dos ácinos, sendo que a distensão e a destruição se apresentam limitadas, com alterações relativamente menores na periferia dos ácinos. Devido à grande reserva funcional pulmonar existente, muitas unidades devem estar comprometidas para que a disfunção pulmonar seja detectável. As regiões centrais que são destruídas apresentam baixa perfusão, mas a ventilação contínua, dessa forma vai apresentar uma alta relação ventilação/ perfusão, então a ventilação é perdida. Já as porções periféricas dos ácinos que são minimamente destruídas possuem boa perfusão, mas a relação

ventilação/perfusão fica baixa, já que a ventilação não está sendo aproveitada, nesse caso resulta em perfusão perdida. Graus leves de enfisema centroacinar, em geral, limitados ao ápice pulmonar, são extremamente comuns em pulmões de indivíduos com mais de 50 anos de idade, sendo praticamente considerado um achado normal (FAUCI *et al*, 2016).

Sendo que envolve principalmente os lobos superiores e ápices, além de ocorrer principalmente em fumantes pesados e geralmente associados com bronquite crônica.

b) Enfisema panacinar ou panlobular: compromete tanto as porções centrais como as periféricas dos ácinos, o que resulta, quando o processo é extenso, em uma redução da superfície de troca gasosa alveolocapilar e perda das propriedades de retração elástica. Predominância nas zonas basais inferiores e tem forte associação com deficiência de alfa-1 antitripsina

Vale ressaltar que em geral, ambos os padrões morfológicos se encontram presentes num único pulmão de um paciente falecido por DPOC, embora um tipo possa predominar sobre o outro e em casos graves é mais difícil diferenciar os padrões (FAUCI *et al*, 2016).

### **Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas mais comuns são problemas pulmonares e hepáticos em que 80% dos pacientes com deficiência de AAT são diagnosticados exatamente devido ao problema pulmonar. Os pacientes que apresentam problemas pulmonares não apresentarão hepáticos assim como os que apresentam problemas hepáticos não apresentarão pulmonares. É importante lembrar que o genótipo influencia no fenótipo como podemos observar no quadro abaixo. (CA- MALIER *et al*, 2008)

Principal alpha-1 antitrypsin phenotypes, related serum levels, and associated risk of developing pulmonary or liver disease.<sup>14)</sup>

Phenotype	Serum level of alpha-1 antitrypsin		Risk of emphysema <sup>a</sup>	Risk of liver disease <sup>a</sup>
	mg/dL	µmol/L		
MM	103-200	20-39	No increase	No increase
MS	100-180	19-35	No increase	No increase
SS	70-105	14-20	No increase	No increase
MZ	66-120	13-23	Possible slight increase	Slight increase
SZ	45-80	9-15	Slight increase	Slight increase
ZZ	10-40	2-8	High risk	High risk
Null	0	0	High risk	No increase

<sup>a</sup>When compared with the normal population.

Fonte: [http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=922](http://jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=922)

Os sintomas pulmonares mais comuns são dispneia, gripe crônica e bronquite. Ademais, podem apresentar lesões na pele que são tipicamente paniculite e inflamação na gordura em que se apresenta como lesão necrozante ou nódulo subcutâneo. Pode ainda manifestar vasculite, glomerulonefrite, displasia fibromuscular e câncer de bexiga e pulmão. (JARDIM *et al*, 2004)

### Prognóstico

Algo de extrema importância para o prognóstico é o genótipo do paciente. Como varia do tipo de alelo que sofreu mutação, se é uma mutação heterozigota ou homozigota e se é nula, temos diferentes prognósticos. Pacientes homozigóticos possuem prognóstico pior do que os heterozigotos. Pacientes nulo, não produzem a enzima, assim, seu pulmão terá o pior prognóstico possível, mas seu fígado não será danificado. Logo, o genótipo é de importância para o prognóstico. (CAMELIER *et al*, 2018)

Além do genótipo, os hábitos do paciente também influenciam no futuro da doença uma vez que é uma doença genética multifatorial. Hábitos como fumar pioram o prognóstico, pois a fumaça aumenta a protease ativa, aumentando a lesão ao pulmão. (JARDIM *et al*, 2004)

Outro fator essencial é o estado do órgão quando descoberta a doença. Caso o pulmão (por exemplo) esteja muito danificado, o prognóstico do paciente será pior. Por essa razão, o diagnóstico precoce é essencial para assim começar o tratamento e lentificar as lesões. (FARIA *et al*, 2005)

### Diagnóstico

Segundo Vidal, o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina pode ocorrer precocemente ou não. Normalmente, quando um neonato é diagnosticado, ele apresenta doença hepática e quando um jovem é diagnosticado isso ocorre devido às manifestações clínicas que incluem enfisema e dispneia progressiva em pessoas menores de 45 anos, fumantes ou não. Outros são diagnosticados tardiamente em que normalmente foram diagnosticados anteriormente erradamente com bronquite e asma (VIDAL *et al*, 2006).

Para confirmar a suspeita clínica deve-se realizar um hemograma (teste de triagem) que indicará a quantidade de AAT no sangue. Ela deve estar entre 150-300 mg/dl. Doenças com mutação da enzima indicarão um número inferior, porém ele sozinho não é confiável, pois por exemplo, em um processo inflamatório ela aumenta e pode mostrar como se estivesse normal (VIDAL *et al*, 2006).

Também se deve realizar o exame histológico (PAS) em que hepatócitos com AAT em seu interior estarão mais escuros. Também se pode realizar exames imunohistoquímicos e microscopia eletrônica para diagnosticar (VIDAL *et al*, 2006).

Entretanto, o padrão ouro é o teste genético em que através da eletroforese isolamos o gene de AAT e conseguimos detectar os alelos M, S e Z. Assim, confirma-se o diagnóstico. Todavia, esse exame não é indicado para todos devido ao seu alto custo, então somente pessoas com histórico familiar da doença, adulto sintomáticos que não melhoram com broncodilatadores, pacientes com doença hepática como cirrose sem causa clara e adultos com paniculite necrozante

são altamente recomendadas a realizá-lo. Os outros pacientes podem realizá-lo caso o médico ache necessário (TOMMASO, 2003).

Além disso, podem ser feitos exames complementares como raio X de tórax para mostrar o enfisema pulmonar, analisar a função hepática através de seus marcadores, entre outros (JARDIM *et al*, 2004).

## Tratamento

O tratamento e a prevenção de tal doença incluem a mudança do estilo de vida com interrupção precoce do hábito de fumar, sendo que não somente previne o enfisema, como também muitas outras doenças e também diminuem a gravidade das doenças pulmonares que podem surgir com o decorrer da vida. Sendo que isso é mais eficaz nas fases iniciais do processo patológico (CAMALIER *et al*, 2008).

O tratamento de tal doença não tem como objetivo cura, mas tem como foco o aumento da concentração sérica de AAT até que atinja um nível mínimo de proteção para o organismo, além de focar no tratamento sintomático dos pacientes com problemas pulmonares e hepáticos (CAMALIER *et al*, 2008).

O tratamento sintomático inclui intervenções e medicações, entre elas:

- a) Broncodilatadores inaláveis, entre eles as metilxantinas, os simpaticomiméticos (agonistas beta 2) e anticolinérgicos;
- b) Vacinação contra influenza e pneumococco, principalmente para pacientes com idades superiores ao 50 anos, já que os quadros clínicos tendem a piorar;
- c) Oxigenoterapia quando indicada através de critérios pré-estabelecidos;
- d) Reabilitação pulmonar para indivíduos com prejuízo severo do parênquima;
- e) Transplante pulmonar em pacientes com acometimento pulmonar grave e com obstrução severa das vias aéreas;
- f) Corticoesteroides sistêmicos e suporte ventilatório durante uma internação hospitalar e quando indicado;
- g) Redução do volume pulmonar;
- h) Imunossupressão.

Com relação aos problemas hepáticos que a deficiência de AAT gera, a única solução até então é transplante hepático.

O uso de corticoesteroides sistêmicos deve ser feitos de maneira consciente, pois gera uma grande quantidade de efeitos colaterais, então primeiro deve ser feito o uso dos broncodilatadores quando não houver sucesso, deve-se então utilizá-los, mas sempre se atentando a dose e aos efeitos sobre a função pulmonar se forma benéficos ou maléficos ou nulos. Ademais, deve-se reduzir a dose para a menor dose que seja capaz de manter a melhora do nível funcional.

Como objetivo é o aumento da AAT sérica, o único tratamento aprovado até o presente momento inclui a infusão de AAT humana intravenosa, ou seja, a infusão de plasma humano purificado contendo tal enzima, sendo que esse processo traz benefícios apenas para pacientes com função pulmonar moderada e traz poucos benefícios para pacientes com função pulmonar severamente afetada. Além disso, tem o uso da AAT clonada que é mais eficiente que a humana, pois tem alta capacidade de inibição, é administrada via intravenosa em períodos fixos, seu objetivo é minimizar os danos pulmonares e retardar a progressão da doença, só é usada quando o diagnóstico é um quadro grave de DPOC, porém nem sempre é eficiente, pois nos indivíduos doentes gravemente nem sempre a principal etiologia é por deficiência de AAT e sim pela presença dos fatores ambientais que foram determinantes para o desencadeamento da doença,

tendo então destruição do parênquima pulmonar sem precedentes genéticos e tal terapia não apresenta resultados satisfatórios (JARDIM *et al*, 2004).

É indicados programas de exercícios, mesmo não acompanhados de melhora mensurável da função pulmonar, resultam em aumento da tolerância ao exercício e da sensação de bem-estar.

Estudos futuros incluem terapia genética e promoção hepática para a produção de AAT.

Vale ressaltar que o transplante pulmonar é uma prática que gera muitas dúvidas no meio médico, pois para ser realizado necessita de uma imunossupressão intensa que nem sempre o paciente é capaz de suportar, ademais é necessário um suporte psicológico muito grande. Além disso, o pulmão de pacientes com tal patologia geralmente só vai ser indicado para o transplante quando o grau de acometimento é alto e isso acontece em idades mais avançadas que podem não ser capazes de suportar o processo de transplante. Então é comum ser feitos quando os casos são graves e são em pacientes mais jovens que possuem maiores chances de sucesso (VIDAL *et al*, 2006).

## Conclusão

A partir da revisão bibliográfica feita nesse trabalho pode-se concluir que a deficiência de AAT está associada a maior mortalidade e maior taxa de declínio da função pulmonar. Além disso, sabe-se que o tratamento com reposição de AAT reduz as taxas de declínio da força expiratória e reduz mortalidade.

Dessa forma é importante novos estudos, tendo como objetivo determinar outros fatores ambientais desencadeantes, além do tabagismo, ademais conhecer todos os alelos genéticos de risco e principalmente é importante incentivar estudos que vão trazer novos métodos de diagnósticos e de tratamento.

Novos métodos diagnósticos são imprescindíveis para que tenha uma maior capacidade de diagnosticar precocemente, então aumenta as chances de uma intervenção terapêutica mais precocemente tendo maior eficiência no tratamento e no retardamento da progressão da doença.

Sabe-se que novos métodos de tratamento são necessários serem descobertos para que se tenha um aumento da sobrevida dos pacientes portadores de tal patologia, mas também é importante para que se tenha uma melhora na qualidade de vida deles. Vale ressaltar que a grande aposta para o surgimento de novos tratamentos será através da farmacogenômica que é uma área na Medicina que foca no tratamento individualizado de acordo com o perfil genético do paciente, o que aumenta as chances de sucesso no tratamento, reduz as doses necessárias, reduzindo assim o risco de ter efeitos colaterais e reduzir o preço da terapêutica. Dessa forma aumentará a adesão ao tratamento assim como o seu sucesso, porém estudos mais aprofundados são necessários.

## Referência bibliográfica

CAMELIER, A. A.; WINTER, D. H.; JARDIM, J. R.; BARBOZA, C. E. G.; CUKIER, A.; MIRAVITLLES, M. **Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento.** J. bras. pneumol. vol.34 no.7 São Paulo July 2008.

FARIA, E. J.; FARIA, I. C. J.; ALVAREZ, A. E.; RIBEIRO, J. D.; RIBEIRO, A. F.; BERTUZZO, C. S.; **Associação entre deficiência de alfa-1- antitripsina e a gravidade da fibrose cística.** Jornal de Pediatria - Vol. 81, Nf6, 2005

FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; JAMESON, J. L. Princípios de medicina interna –Harrison. Rio de Janeiro: Amgh Editora., 19ª. Edição, 2016

JARDIM, J. R.; OLIVEIRA, J. A.; NASCIMENTO, O. **II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica- DPOC-2004.** MITCHELL, R. N.; ABBAS, A. K.; KUMAR, V. *Robbins & Cotran Fundamentos de Patologia.* Rio de Janeiro: Saunders Elsevier,2012.

TOMMASO, A. M. A. **Deficiência de Alfa-1 - antitripsina.** Hepcentro. 2003.

VIDAL, R.; BLANCO, I.; CASAS, F.; JARDÍ, R.; MIRAVITLLES, M. **Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1- antitripsina.** Arch Bronconeumol 2006;42:64559 - Vol. 42 Núm.12 DOI: 10.1157/13095974