

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CAROLINE SOUZA SOKOLOSKI

PREVALÊNCIA DE VARIANTES DA ALFA-1 ANTITRIPSINA EM BRONQUIECTASIA
NÃO FIBROCÍSTICA POR MEIO DE GENOTIPAGEM DO GENE SERPINA1

CURITIBA

2025

CAROLINE SOUZA SOKOLOSKI

PREVALÊNCIA DE VARIANTES DA ALFA-1 ANTITRIPSINA EM BRONQUIECTASIA
NÃO FIBROCÍSTICA POR MEIO DE GENOTIPAGEM DO GENE SERPINA1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná
como requisito parcial à obtenção de título de Mestre
em Medicina Interna.

Orientadora: Professora Dra. Karin Mueller Storrer
Coorientadora: Dra. Mariane G. Martynychen Canan

CURITIBA

2025

S683

Sokoloski, Caroline Souza

Prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina em bronquiectasia não fibrocística por meio de genotipagem do gene *serpina1* [recurso eletrônico] / Caroline Souza Sokoloski. – Curitiba, 2025.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina Interna e Ciências da Saúde, 2025.

Orientadora: Karin Mueller Storrer – Coorientadora: Mariane G. Martynychen Canan.

Bibliografia: p. 46-51.

1. Deficiência de alfa 1-antitripsina. 2. Bronquiectasia. 3. Pacientes ambulatoriais. 4. Ambulatório hospitalar. 5. Prevalência. 6. Isoformas de proteínas. 7. Genótipo. 8. Técnicas de genotipagem. 9. Estudos transversais. 10. Demografia. I. Universidade Federal do Paraná. II. Storrer, Karin Mueller. III. Canan, Mariane G. Martynychen. IV. Título.

NLMC: WF 648

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **CAROLINE SOUZA SOKOLOSKI**, intitulada: **PREVALÊNCIA DE VARIANTES DA ALFA-1 ANTITRIPSINA EM BRONQUIECTASIA NÃO FIBROCÍSTICA POR MEIO DE GENOTIPAGEM DO GENE SERPINA1**, sob orientação da Profa. Dra. KARIN MUELLER STORRER, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 26 de Junho de 2025.

Assinatura Eletrônica

20/08/2025 11:07:51.0

KARIN MUELLER STORRER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

20/08/2025 11:19:24.0

SOLENA ZIEMER KUSMA FIDALSKI

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR)

Assinatura Eletrônica

20/08/2025 14:48:24.0

LÊDA MARIA RABELO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Karin, “diva” das doenças pulmonares intersticiais, que aceitou o desafio de me guiar pelo caminho das doenças das vias aéreas. Você foi uma fonte constante de conhecimento e encorajamento ao longo dessa jornada.

À Mariane, minha coorientadora e profissional admirável, que fundou os ambulatórios de Bronquiectasias e Fibrose Cística Adulto no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Combinando a excelência técnica com a sabedoria da vida, sempre ponderada, ela vai além dos *guidelines*, fazendo o melhor para os pacientes. Nossa jornada começou na residência, e hoje tenho a sorte de poder chamá-la de colega de trabalho e grande amiga do coração.

Agradeço também ao Cleverson Leitão pelo apoio fundamental na análise dos exames de imagem.

Ao meu esposo Geison, que me apoiou incondicionalmente ao longo da minha trajetória profissional. Você é meu porto seguro, e nada disso seria possível sem você ao meu lado.

Aos meus pais, Marli e Gerson, que sempre foram meu tudo nesta vida. Por toda educação, instrução, suporte, carinho e amor, muito obrigada.

Por fim, agradeço a Deus, por guiar e cuidar de tudo, sempre.

“A persistência é o caminho do êxito.”
Charles Chaplin

RESUMO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição genética rara causada por mutação no gene SERPINA1 que predispõe ao desenvolvimento de doenças pulmonares, como o enfisema, e hepatopatias. Estudos recentes também demonstraram a associação entre DAAT e bronquiectasias, caracterizadas por dilatação persistente dos brônquios, com tosse crônica produtiva e infecções respiratórias de repetição. A investigação de DAAT em pacientes com bronquiectasias ainda é controversa, com diferentes recomendações entre diretrizes. A condição permanece subdiagnosticada, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil, onde faltam dados epidemiológicos. Este estudo transversal avaliou a prevalência de variantes do gene SERPINA1 em uma população de pacientes com bronquiectasia não fibrocística, além de avaliar suas características clínicas, laboratoriais, funcionais e radiológicas. Foram analisados dados de 136 pacientes acompanhados no ambulatório de bronquiectasias da Pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) entre 2005 e 2023. Coletaram-se dados demográficos, clínicos, laboratoriais, tomográficos e de função pulmonar. A genotipagem do gene SERPINA1 foi realizada independentemente da dosagem sérica de alfa-1 antitripsina (AAT). A prevalência de mutações foi de 25,7%, sendo os genótipos encontrados Pi*MS (15,4%), Pi*MZ (5,1%), Pi*SS (1,5%), Pi*ZZ (1,5%), Pi*MI (0,7%), Pi*SZ (0,7%) e Pi*ZM Malton (0,7%). A mediana dos níveis séricos de AAT foi de 107 mg/dL (IQR 91–130) nos portadores de variantes e de 146 mg/dL (IQR 131–171) nos não portadores. A dosagem sérica de alfa-1 antitripsina apresentou níveis normais em 45,7% dos pacientes com mutação, evidenciando que a dosagem isolada de AAT pode subestimar a detecção de alterações genéticas. Não houve diferenças significativas entre os grupos com e sem variantes quanto às características clínicas, funcionais ou à gravidade da bronquiectasia. O enfisema está presente em 28,6% dos portadores de mutação, não havendo diferença em relação ao grupo sem mutação. Porém, quando presente, o enfisema teve distribuição difusa ou com predomínio em lobos inferiores significativamente mais frequente no grupo com variantes. O enfisema do tipo panlobular foi observado exclusivamente nos portadores de mutação. Conclui-se que a detecção de variantes do gene SERPINA1 é frequente em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas. Não há padrão fenotípico, clínico, funcional ou radiológico que indique suspeição para investigação de mutações relacionadas a DAAT em bronquiectasias. A presença de enfisema panlobular ou com predomínio basal aumenta a probabilidade diagnóstica de variantes, mas sua ausência não exclui a condição. Estudos adicionais são necessários para elucidar a relevância clínica dessas variantes nessa população.

Palavras-chave: deficiência de alfa-1 antitripsina, bronquiectasia, genotipagem, variantes

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a rare genetic condition caused by mutations in the SERPINA1 gene, predisposing individuals to pulmonary diseases such as emphysema and to hepatopathies. Recent studies have also demonstrated an association between AATD and bronchiectasis, a disease characterized by persistent bronchial dilatation, chronic productive cough, and recurrent respiratory infections. The investigation of AATD in patients with bronchiectasis remains controversial, with divergent recommendations across clinical guidelines. AATD is still underdiagnosed, particularly in developing countries such as Brazil, where epidemiological data are scarce. This cross-sectional study assessed the prevalence of SERPINA1 gene variants in a cohort of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, as well as their clinical, laboratory, functional, and radiological characteristics. A total of 136 patients followed at the bronchiectasis outpatient clinic of the Pulmonology Department of the Hospital de Clínicas at the Federal University of Paraná (CHC-UFPR) between 2005 and 2023 were analyzed. Demographic, clinical, laboratory, pulmonary function, and imaging data were collected. SERPINA1 genotyping was performed independently of alpha-1 antitrypsin (AAT) serum levels. The prevalence of variants was 25.7%, with the following genotypes identified: PiMS (15.4%), PiMZ (5.1%), PiSS (1.5%), PiZZ (1.5%), PiMI (0.7%), PiSZ (0.7%), and Pi*ZM Malton (0.7%). Median AAT serum levels were 107 mg/dL (IQR: 91–130) among variant carriers and 146 mg/dL (IQR: 131–171) among non-carriers. Normal AAT serum levels were observed in 45.7% of patients with variants, indicating that serum testing alone may underestimate the presence of genetic alterations. No significant differences were found between patients with and without variants regarding clinical features, pulmonary function, or bronchiectasis severity. Emphysema was present in 28.6% of those with variants, with no difference in overall prevalence compared to the non-carrier group. However, when present, emphysema showed a more frequent diffuse or lower-lobe predominant distribution among variant carriers. Panlobular emphysema was observed exclusively in this group. In conclusion, the detection of SERPINA1 variants was frequent among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. No clinical, functional, or radiological profile was found to predict the presence of AATD-related variants. Although the presence of panlobular or basally predominant emphysema increases the likelihood of identifying a variant, its absence does not exclude the condition. Further studies are warranted to elucidate the clinical significance of these variants in the context of bronchiectasis.

Key-words: alpha-1 antitrypsin deficiency, bronchiectasis, genotyping, variants

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	30
GRÁFICO 1 - DOSAGEM SÉRICA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS.....	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	32
TABELA 2 - ETIOLOGIA DA BRONQUIECTASIA.....	33
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.	34
TABELA 4 - GENOTIPAGEM E DOSAGEM SÉRICA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA.....	35
TABELA 5 - DOSAGEM SÉRICA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS.....	36
TABELA 6 - GENÓTIPOS ENCONTRADOS ENTRE AS ETIOLOGIAS DE BRONQUIECTASIAS.....	37
TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM VARIANTES DO GENE SERPINA1.....	39
TABELA 8 - PRESENÇA OU NÃO DE ENFISEMA, TIPO DE ENFISEMA E DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE DO ENFISEMA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AAT – Alfa-1 antitripsina

ANOVA – Análise de variância

BSI - *Bronchiectasis Severity Index*

CHC-UFPR - Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

CVF – Capacidade vital forçada

DAAT - Deficiência de alfa-1 antitripsina

DLCO - medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

EARCO - *European Alpha-1 Research Collaboration*

EFACED – Escore de gravidade e prognóstico em pacientes com bronquiectasias

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

ICS – *Inhaled corticosteroid* (corticoide inalatório)

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IMC – Índice de Massa Corporal

IQR – Intervalo interquartil

LABA – Long-acting beta-agonist (beta2-agonista de longa ação)

LAMA – Long-acting muscarinic antagonist (antagonista muscarínico de longa ação)

mMRC – escala de dispneia Modified Medical Research Council

PCR – Reação em cadeia de polimerase

UFPR – Universidade Federal do Paraná

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF1/CVF – Relação do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada

TB - Tuberculose

TCAR - Tomografia computadorizada de alta resolução

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
2.1 DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA	13
2.2 BRONQUIECTASIAS	16
2.3 BRONQUIECTASIAS POR DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA	19
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5 METODOLOGIA	25
5.1 DESENHO DO ESTUDO	25
5.2 MATERIAL DE PESQUISA.....	25
5.3 MÉTODO PROPOSTO	25
5.3.1 Dosagem de AAT e genotipagem	26
5.3.2 Diagnóstico de variantes da alfa-1 antitripsina	27
5.3.3 Diagnóstico da etiologia da bronquiectasia	27
5.3.4 Coleta de dados	27
5.4 ANÁLISE DOS DADOS	29
5.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	29
6 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	30
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	30
6.2 ETIOLOGIA DA BRONQUIECTASIA	33
6.3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS.....	33
6.4 ALFA-1 ANTITRIPSINA: DOSAGEM SÉRICA E GENOTIPAGEM	35
6.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM VARIANTES DA ALFA-1 ANTITRIPSINA.....	38
7 DISCUSSÃO	41
8 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO	52
ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	60

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição genética de herança autossômica codominante, causada por mutações no gene *SERPINA1*, que resultam na produção reduzida ou disfuncional da glicoproteína alfa-1 antitripsina (AAT). A AAT é o principal inibidor de proteases circulante, especialmente da elastase neutrofílica, atuando na manutenção do equilíbrio protease/antiprotease no pulmão. Sua deficiência favorece a destruição tecidual e aumenta a suscetibilidade a doenças pulmonares e hepáticas crônicas, como enfisema, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cirrose hepática. Embora classificada como rara, a DAAT continua amplamente subdiagnosticada no mundo (CAZZOLA *et al.*, 2020; JARDIM *et al.*, 2021; MIRAVITLLES *et al.*, 2017).

Bronquiectasia, por sua vez, é uma doença pulmonar heterogênea de evolução crônica, definida pela dilatação irreversível dos brônquios, que cursa com tosse crônica produtiva, dispneia e infecções respiratórias recorrentes. Trata-se de uma condição multifatorial, com mais de 20 causas descritas, incluindo doenças infecciosas, imunodeficiências, doenças inflamatórias sistêmicas e causas genéticas. A identificação da etiologia de base é fundamental, pois orienta decisões terapêuticas e permite estratificação prognóstica. No entanto, mesmo após investigação criteriosa, entre 24% e 40% dos casos de bronquiectasias não fibrocísticas permanecem com causa indeterminada (IMAM; DUARTE, 2020; PEREIRA *et al.*, 2019).

Embora o enfisema seja a manifestação pulmonar clássica associada à deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT), nas últimas duas décadas emergiram evidências que apontam a associação da DAAT também com outras doenças pulmonares obstrutivas, como a asma e bronquiectasias. A DAAT deve ser considerada como etiologia potencial das bronquiectasias, podendo estar presente mesmo na ausência de enfisema e DPOC (CARRETO *et al.*, 2020; JARDIM *et al.*, 2021; PARR *et al.*, 2007; SANDUZZI *et al.*, 2020; SOYZA *et al.*, 2024; STOCKLEY *et al.*, 2023; STOCKLEY; PARR, 2024).

A despeito da crescente evidência internacional, a prevalência de DAAT ainda é desconhecida na população geral brasileira (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). No contexto da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estudo multicêntrico nacional identificou prevalência de 2,8% entre pacientes com DPOC (RUSSO *et al.*, 2016). Contudo, não há dados publicados sobre a frequência de DAAT entre pacientes brasileiros com bronquiectasias.

Considerando o subdiagnóstico da DAAT e a elevada proporção de bronquiectasias sem causa definida, torna-se necessário investigar a real frequência dessa doença genética nesse grupo de pacientes. Com base nisso, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina em uma população de pacientes com bronquiectasia por meio da análise de mutações no gene SERPINA1, além de comparar as características clínicas, funcionais e radiológicas desses pacientes com aquelas observadas nos indivíduos sem mutações.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição genética ainda subdiagnosticada. De herança autossômica codominante, ela não configura uma entidade clínica isolada, mas representa uma predisposição ao desenvolvimento de outras doenças (CAZZOLA *et al.*, 2020). As mais classicamente relacionadas e estudadas são o enfisema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica e as hepatopatias (MIRAVITLLES *et al.*, 2017).

A primeira descrição clínica da DAAT foi uma série de 5 casos de enfisema pulmonar por Laurell e Eriksson em 1963, destacando as características de predomínio basal do enfisema e idade de manifestação do distúrbio obstrutivo mais precoce do que na DPOC tabaco-relacionada, descrevendo assim o que até hoje se conhece como manifestação clássica da deficiência (LAURELL; ERIKSSON, 1963). Desde então, evidências acumuladas demonstraram que a DAAT pode estar associada não apenas ao enfisema e DPOC, mas também a outras doenças pulmonares obstrutivas, como asma e bronquiectasias (CARRETO *et al.*, 2020; JARDIM *et al.*, 2021; PARR *et al.*, 2007; SANDUZZI *et al.*, 2020; SOYZA *et al.*, 2024; STOCKLEY *et al.*, 2023; STOCKLEY; PARR, 2024).

Estudos populacionais estimam que a prevalência de formas clínicas associadas à DAAT varie de 1 a 5 casos por 10.000 habitantes (CAZZOLA *et al.*, 2020; MIRAVITLLES *et al.*, 2019; ORPHANET REPORT SERIES, 2024). A frequência de alelos mutados na população geral foi estimada em 3,6% (DE SERRES; BLANCO, 2012), sendo a expressão clínica influenciada pelo genótipo, fatores ambientais e possivelmente epigenéticos, podendo os portadores de alelos mutados da alfa-1 antitripsina (AAT) até mesmo não apresentar nenhuma manifestação clínica. No Brasil, a prevalência de DAAT ainda é desconhecida na população geral (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). Em estudo multicêntrico

nacional envolvendo pacientes com DPOC, foi identificada uma prevalência de 2,8% de DAAT através de dosagem de nível sérico seguido de genotipagem, sendo 0,8% referente ao genótipo Pi*ZZ (RUSSO *et al.*, 2016). Até o momento, não há dados publicados sobre a prevalência de DAAT na população brasileira com bronquiectasias.

Alfa-1 antitripsina é o principal inibidor de protease circulante no plasma humano, codificada pelo gene SERPINA1 (*serine-protease inhibitor*), localizado no cromossomo 14q32.1. Produzida e secretada na sua maior parte pelos hepatócitos, apresenta importante função no balanço da atividade protease/anti-protease nos tecidos pulmonares, inibindo enzimas como a elastase neutrofílica (GRAMEGNA *et al.*, 2017). Além disso, apresenta efeito anti-inflamatório e exerce também importante papel na modulação das atividades imunológicas, ao inibir a degradação de substâncias anti-patógenas extracelulares como imunoglobulinas, componentes do complemento, lisozimas, catelicidinas, defensinas e lactoferrina (SANDUZZI *et al.*, 2020). Assim, a deficiência de alfa-1 antitripsina predispõe ao dano do parênquima pulmonar por inflamação e ação de proteases, além de poder acarretar maior frequência e gravidade de exacerbações infecciosas bacterianas (SANDUZZI *et al.*, 2020), bem como maior frequência de infecções por micobactérias (BAI *et al.*, 2019; DE SMET *et al.*, 2020; EDEN *et al.*, 2019).

A AAT é capaz de inibir a ativação de metaloproteinases, reduzir a quimiotaxia neutrofílica e modular a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 8 (IL-8). Essa disfunção imunológica pode contribuir para a menor contenção de agentes intracelulares, como o *Mycobacterium tuberculosis*. Em modelos experimentais, a deficiência de AAT foi associada à menor eficiência fagocítica e à menor ativação de macrófagos alveolares frente à exposição a micobactérias, sugerindo um papel crítico da AAT na contenção inicial da infecção (BAI *et al.*, 2019; DE SMET *et al.*, 2020). Dados do Registro Norte-Americano de Bronquiectasias evidenciam maior frequência de infecções por micobactérias em pacientes com bronquiectasias associadas à DAAT, em comparação com outras etiologias como discinesia ciliar primária e imunodeficiência comum variável (EDEN *et al.*, 2019). Esses achados sustentam a hipótese de que a DAAT possa ser um fator predisponente não apenas para infecções por micobactérias não tuberculosas, mas também para tuberculose pulmonar (TB), o que possui implicações relevantes em países de alta carga de TB, como o Brasil. Portanto, o reconhecimento dessa associação pode subsidiar estratégias de rastreio mais amplas e vigilância clínica diferenciada em indivíduos com DAAT.

A deficiência de alfa-1 antitripsina é definida quando o paciente apresenta dosagem sérica reduzida associada à detecção de alelo mutado do gene SERPINA1 (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). O algoritmo diagnóstico preconizado pelas diretrizes internacionais (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2003; LOPES *et al.*, 2018; MIRAVITLLES *et al.*, 2017; VIDAL *et al.*, 2006) e endossado pelas diretrizes brasileiras (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021) propõe uma abordagem escalonada, iniciando-se com a dosagem sérica da AAT em indivíduos com risco clínico elevado: pacientes com DPOC, enfisema precoce (<45 anos), bronquiectasias sem causa definida, história familiar de DAAT, hepatopatia criptogênica, paniculite, vasculite ANCA-positiva ou aumento inexplicado de transaminases. Nos casos com níveis séricos abaixo do valor de referência, deve-se proceder à caracterização fenotípica por focalização isoeletrica ou, preferencialmente, à genotipagem das variantes mais frequentes. A genotipagem é indicada em todos os indivíduos com AAT reduzida. Nos casos com discrepância entre genótipo e fenótipo, ausência de variantes comuns ou suspeita de variantes raras ou nulas, é indicado o sequenciamento completo do gene SERPINA1 (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). No Brasil, estão disponíveis testes moleculares com painéis de genotipagem multiplex por PCR em tempo real, que detectam simultaneamente 14 mutações mais comuns a partir de amostras coletadas por swab bucal ou sangue em papel-filtro (JARDIM *et al.*, 2021).

Existe ainda uma via alternativa de investigação diagnóstica, também reconhecida pelas diretrizes brasileiras, na qual o processo se inicia pela genotipagem. Caso sejam detectadas variantes mutadas do gene SERPINA1, considera-se o diagnóstico genético confirmado, prosseguindo-se então para a dosagem sérica da AAT. Se houver discrepância entre o nível sérico obtido e o genótipo identificado, pode-se realizar o sequenciamento completo do SERPINA1, com o objetivo de identificar variantes raras, nulas ou disfuncionais não incluídas nos painéis convencionais (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021)

O gene da AAT é altamente pleomórfico, com mais de 500 diferentes alelos descritos até o momento (SEIXAS; MARQUES, 2021). As variantes são classificadas de acordo com o sistema de inibidor de protease (PI), por meio de isoeletofocalização. Para fins clínicos, elas são classificadas em normais, deficientes, nulas e disfuncionais. O alelo Pi*M é o normal, presente em aproximadamente 85-90% da população e expressa 100% da AAT sérica. Os alelos deficientes mais comuns são os Pi*S e Pi*Z, que codificam proteínas anormais que se polimerizam no fígado. O alelo Pi*S acarreta redução leve da atividade da AAT. Já o alelo Pi*Z acarreta redução grave. Os cinco genótipos deficientes mais comuns (Pi*MS, Pi*SS,

Pi*MZ, Pi*SZ e Pi*ZZ) expressam 80%, 60%, 55%, 40% e 15% da AAT sérica, respectivamente. Além disso, existem cerca de 25 alelos deficientes raros que expressam baixas quantidades de AAT e 25 alelos nulos que expressam quantidades indetectáveis (< 1%) de AAT. Estudos recentes indicam que certos mecanismos epigenéticos podem ser responsáveis, pelo menos em parte, por diferenças na expressão clínica da doença pulmonar em pacientes com os genótipos deficientes (BLANCO *et al.*, 2017; FEITOSA *et al.*, 2024).

A única terapia específica disponível para a DAAT é a terapia de reposição com alfa-1 antitripsina humana purificada, também denominada terapia de aumento. Esta consiste na infusão intravenosa regular da glicoproteína AAT, derivada de plasma humano, com o objetivo de restaurar os níveis séricos protetores e inibir a atividade destrutiva das proteases no tecido pulmonar. A terapia está indicada para indivíduos com DAAT grave (geralmente genótipo Pi*ZZ), níveis séricos abaixo do limiar protetor (<57 mg/dL), evidência de enfisema e declínio funcional pulmonar progressivo, especialmente nos não tabagistas (FEITOSA *et al.*, 2024; MIRAVITLLES; ANZUETO; BARRECHEGUREN, 2023)

Os principais estudos clínicos randomizados e observacionais de longa duração, como o RAPID e o RAPID-OLE, demonstraram que a terapia de aumento é capaz de preservar a densidade pulmonar avaliada por tomografia computadorizada quantitativa, além de estar associada à melhora na sobrevida em análises de coortes (FRAUGHEN *et al.*, 2023). No entanto, até o momento não há consenso sobre o uso dessa terapia em pacientes com DAAT e bronquiectasias isoladas, sem evidência de enfisema. Embora alguns autores defendam a investigação do potencial benefício da reposição enzimática nesse subgrupo, as diretrizes atuais não recomendam sua utilização fora do contexto de enfisema documentado (MIRAVITLLES; ANZUETO; BARRECHEGUREN, 2023; STOCKLEY; PARR, 2024).

2.2 BRONQUIECTASIAS

A doença bronquiectasia é uma síndrome clínica caracterizada por tosse crônica com expectoração e infecções respiratórias de repetição, com achados tomográficos de dilatação anormal persistente do calibre dos brônquios (PEREIRA *et al.*, 2019). Antes uma doença órfã, com a disseminação da tomografia computadorizada, apresenta incidência crescente. Ocorre numa frequência geral de 149 casos para cada 100.000 habitantes (dados dos Estados Unidos da América) (WEYCKER; HANSEN; SEIFER, 2017). É mais prevalente em mulheres e sua prevalência aumenta progressivamente com a idade.

A fisiopatologia das bronquiectasias está centrada no chamado "Ciclo de Cole", um mecanismo vicioso que envolve obstrução brônquica, disfunção do clareamento mucociliar,

inflamação crônica e infecção persistente, resultando em dano estrutural progressivo à parede brônquica (MACFARLANE *et al.*, 2021). Pode ser causada por mais de 20 etiologias, sendo estas classificadas em congênitas ou adquiridas. Entre as adquiridas, destaca-se como mais frequente a pós-infeciosa (20-32%). Além desta, deve-se considerar também a possibilidade de imunodeficiências, aspiração crônica, obstruções brônquicas, imunomediadas (aspergilose broncopulmonar alérgica, doença do enxerto versus hospedeiro em pós transplante) e doenças autoimunes (colagenoses, doenças inflamatórias intestinais). Já entre as causas congênitas, incluem-se doenças genéticas como fibrose cística, discinesia ciliar primária e deficiência de alfa-1 antitripsina (PEREIRA *et al.*, 2019). Apesar dos avanços na propedêutica diagnóstica, entre 24% e 40% dos casos de bronquiectasias permanecem sem etiologia definida mesmo após investigação sistematizada (LONNI *et al.*, 2015; OLVEIRA *et al.*, 2017). Nesse contexto, a pesquisa de causas menos frequentes, mas com potenciais implicações clínicas relevantes – como a DAAT – torna-se essencial para a abordagem otimizada dos pacientes.

Convém também distinguir entre bronquiectasia como doença primária – classicamente associada a infecções recorrentes, inflamação, disfunção do clareamento mucociliar – e bronquiectasia secundária, em que a dilatação brônquica é consequência de um processo fisiopatológico secundário, como ocorre na DPOC, asma grave ou doenças pulmonares intersticiais. Nestes casos, a destruição da arquitetura brônquica é muitas vezes um fenômeno consequente à obstrução crônica, inflamação parietal persistente ou à remodelação tecidual associada à doença de base, e não um processo primariamente iniciado no brônquio. Não se comportam como doenças pulmonares supurativas crônicas, como a bronquiectasia como doença primária, que é o foco deste trabalho. Essa diferenciação é crítica não apenas para a compreensão da fisiopatologia, mas também para a definição de fenótipos clínicos, interpretação de achados tomográficos e direcionamento terapêutico individualizado.

O acompanhamento dos pacientes com bronquiectasias deve ser contínuo e individualizado. Envolve a realização periódica de avaliação clínica, avaliação da função pulmonar por meio de espirometria, avaliação estrutural pulmonar através da tomografia axial computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR), investigação e monitoramento microbiológico devido potencial de infecção brônquica crônica (PEREIRA *et al.*, 2019). A estratificação prognóstica pode ser realizada por meio de escores clínico-radiológicos, que classificam a doença em formas leve, moderada ou grave, auxiliando na predição de desfechos como risco de exacerbações, hospitalizações e mortalidade. Dentre eles, destaca-se o FACED, que inclui volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), idade, colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, extensão radiológica (número de lobos

acometidos) e grau de dispneia pela escala mMRC (*modified Medical Research Council*); e sua versão estendida, o E-FACED, que incorpora o número de exacerbações no último ano (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2018). Já o BSI (*Bronchiectasis Severity Index*), embora não validado para a população brasileira, é amplamente utilizado na prática clínica internacional e incorpora também como variáveis o histórico de hospitalizações, índice de massa corporal e microbiologia (HILL *et al.*, 2019). Estudos multicêntricos demonstraram que o BSI possui maior acurácia preditiva para múltiplos desfechos clínicos, sendo particularmente útil para prever hospitalizações e exacerbações, com uma área sob a curva (AUC) superior em comparação ao EFACED (HE *et al.*, 2020; ROSALES-MAYOR *et al.*, 2017). Por outro lado, o escore EFACED apresenta simplicidade operacional e boa capacidade preditiva para mortalidade a longo prazo, sobretudo em coortes acompanhadas por 15 anos (ELLIS *et al.*, 2016).

A função pulmonar, especialmente o VEF1 pós-broncodilatador, é um marcador importante de gravidade. No entanto, sua correlação com sintomas nem sempre é direta. Também podem ser úteis as avaliações de capacidade de difusão (DLCO) e gasometria arterial em pacientes selecionados (MACFARLANE *et al.*, 2021).

A tomografia (TCAR) é o exame padrão-ouro para o diagnóstico, avaliação de extensão estrutural da doença e classificação morfológica das bronquiectasias (HILL *et al.*, 2019; MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2019). Três formas principais são reconhecidas. A cilíndrica, caracterizada por dilatação tubular e regular dos brônquios, é considerada a mais leve e representa a fase inicial da doença. A varicosa é caracterizada por dilatações e constrictões alternadas. Já a forma cística, com dilatações saculares graves, espessamento de paredes e presença de níveis hidroaéreos, é a mais avançada e associada a maior gravidade clínica, sendo frequentemente relacionada a evolução mais longa, exacerbações recorrentes e pior função pulmonar. Embora a morfologia seja em geral inespecífica quanto à etiologia, a distribuição anatômica das lesões pode fornecer pistas valiosas. O predomínio em lobos superiores é comum na fibrose cística e na pós-tuberculose. Já o acometimento de segmentos anteriores (como o lobo médio e a língua) é típico de infecção por micobactérias não tuberculosas, particularmente em mulheres de meia-idade ou idosas. Essas infecções podem afetar múltiplos lobos e podem estar associadas a escavações, consolidações e nódulos centrolobulares. A distribuição nos lobos inferiores sugere etiologias como bronquiectasias pós-infecciosas, aspiração crônica, imunodeficiências primárias e discinesia ciliar primária. Um padrão radiológico característico se destaca na aspergilose broncopulmonar alérgica, em que se observam bronquiectasias centrais associadas a

impactação mucoide extensa e hiperatenuante, devido à deposição de ferro e manganês no material fúngico. Quanto às bronquiectasias por deficiência de alfa-1 antitripsina, à exceção de enfisema com predomínio basal, não há padrão radiológico de bronquiectasias descrito que seja sugestivo da doença (JULIUSSON; GUDMUNDSSON, 2019).

A identificação e monitoramento de patógenos respiratórios crônicos são essenciais. A colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* é fator de pior prognóstico, associando-se a maior número de exacerbações, queda acelerada do VEF1, maior número de hospitalizações e pior qualidade de vida (SEVERICHE-BUENO *et al.*, 2019). Por isso, a erradicação precoce, quando possível, e o monitoramento seriado por cultura de escarro são recomendados.

O tratamento das bronquiectasias envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas. A fisioterapia respiratória com técnicas de limpeza brônquica, como drenagem postural e ciclo ativo da respiração, deve ser instituída a todos os pacientes (ATHANAZIO *et al.*, 2018; HILL *et al.*, 2019; PEREIRA *et al.*, 2019). Pode-se utilizar agentes mucoativos como inalação de solução salina hipertônica, broncodilatadores beta2-agonistas e/ou antimuscarínicos e corticoides inalatórios, em avaliação individual de cada caso. Os macrolídeos via oral em baixa dose contínua (por exemplo, azitromicina 250–500 mg 3x/semana) demonstraram redução de exacerbações, além de possíveis efeitos imunomoduladores (ATHANAZIO *et al.*, 2018).

A antibioticoterapia inalatória de manutenção é indicada em pacientes com três ou mais exacerbações por ano ou colonização persistente por patógenos como *P. aeruginosa*. Terapias emergentes com imunobiológicos e agentes imunomoduladores estão em investigação (LONG *et al.*, 2024).

2.3 BRONQUIECTASIAS POR DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

Alguns estudos até há pouco tempo ainda questionavam a real correlação de bronquiectasias e DAAT. Lonni *et al.* encontraram apenas oito casos de DAAT (0,6%) em uma população de 1.258 pacientes com bronquiectasias provenientes de diferentes países europeus. Porém a DAAT era pesquisada apenas em pacientes que apresentavam enfisema basal (LONNI *et al.*, 2015). Pasteur *et al.* relataram não terem encontrado pacientes com genótipo Pi*ZZ, nem um aumento significativo na frequência de genótipos de deficiência parcial de AAT (Pi*MZ, Pi*MS) em pacientes com bronquiectasia na população estudada (n=150) (PASTEUR *et al.*, 2000). Cuvelier *et al.* não encontrou diferença na distribuição de alelos e fenótipos de AAT entre a população portadora de bronquiectasias e a população geral saudável doadora de sangue (CUVELIER *et al.*, 2000).

Por outro lado, no evento da Organização Mundial da Saúde de 1997 sobre deficiência de alfa-1 antitripsina já se alegava haver pouca dúvida sobre a associação de DAAT e bronquiectasias (BOULYJENKOV, 1997). Corroborando essa afirmação, é frequente o achado de bronquiectasias em estudos de populações sabidamente portadoras de DAAT. Parr et al. estudaram 74 pacientes portadores do genótipo Pi*ZZ e encontraram bronquiectasias em 95% (PARR, David G. *et al.*, 2007). Um grande programa de triagem (n=18.638) direcionado para DAAT na Alemanha mostrou que 9,82% da população testada na Universidade de Marburg sofria de DAAT grave e bronquiectasia, juntamente com enfisema e DPOC, demonstrando ainda que a presença de bronquiectasias era um forte preditor para o genótipo Pi*ZZ, sugerindo a implementação do rastreamento nessa população emergente (GREULICH *et al.*, 2016).

A fisiopatologia da bronquiectasia na DAAT também vem sendo melhor compreendida. Há evidências experimentais demonstrando que a elastase neutrofílica, não inibida na ausência funcional da alfa-1 antitripsina, atua diretamente sobre o epitélio ciliado, degrada componentes da matriz extracelular, estimula a hipersecreção mucosa e compromete a resposta imune inata e adaptativa, criando um ambiente propício à infecção crônica e ao dano estrutural brônquico (GRAMEGNA et al., 2017; GREENE et al., 2016).

Análise recente do US *Bronchiectasis Research Registry* relatou a frequência de 9,4% de DAAT nos 615 participantes avaliados, considerando-se a DAAT como causa direta da bronquiectasia apenas nos genótipos graves, Pi*ZZ e Pi*SZ. Pacientes com bronquiectasias e genótipos heterozigotos leves ou intermediários (como Pi*MZ, Pi*MS ou Pi*SS) foram classificados como de etiologia indeterminada, uma vez que tais variantes resultam em níveis de AAT mais brandamente reduzidos, não permitindo atribuir com segurança a origem da bronquiectasia à DAAT isoladamente. Adicionalmente, o estudo observou uma prevalência significativamente maior de infecção pulmonar por micobactérias nos portadores de bronquiectasias por DAAT (EDEN *et al.*, 2019).

Estudos da base de dados de DAAT da EARCO (*European Alpha-1 Research Collaboration*) mostraram que quase 10% dos casos de pacientes com genótipo ZZ (o genótipo grave mais comum) manifestam bronquiectasias de forma isolada, sem enfisema, o que trouxe à tona a atenção da comunidade científica para essa associação. Esse dado reforça a necessidade de mais estudos sobre essa correlação, a fim de otimizar a condução clínica e o tratamento desses pacientes, visto que até o momento há indicação definida para terapia de reposição de alfa-1 antitripsina em pacientes com enfisema e DPOC por DAAT, mas não há

recomendação formal para reposição em pacientes com bronquiectasias por DAAT (STOCKLEY *et al.*, 2023).

Assim também destaca um estudo recente realizado no Reino Unido, que avaliou características de portadores de genótipos Pi*ZZ, Pi*SZ e Pi*MZ na base de dados de DAAT de Birmingham, verificando que bronquiectasias ocorrem também em pacientes sem DPOC, apresentando inclusive maior grau de dispneia do que os pacientes com DAAT sem bronquiectasias. Trazem um alerta de que desenvolver um tratamento apropriado para bronquiectasias por DAAT é essencial (SOYZA *et al.*, 2024).

Há vários estudos que pesquisaram por bronquiectasias em coortes de pacientes com DAAT (CRUZ E COSTA; FARINHA, 2019; GREULICH *et al.*, 2016; NAKANISHI *et al.*, 2020; SOYZA *et al.*, 2024; STOCKLEY *et al.*, 2023; TORRES-DURÁN *et al.*, 2022), porém estudos que buscaram avaliar DAAT em populações de bronquiectasias são escassos. Um estudo italiano avaliou uma coorte de pacientes com bronquiectasias, buscando por DAAT através de genotipagem, tendo encontrado uma prevalência de 7,7%, inclusive demonstrando uma prevalência maior de alelo Pi*Z na população com bronquiectasias em comparação com controles saudáveis (doadores de sangue) (ALIBERTI *et al.*, 2023).

As recomendações de investigação da DAAT em bronquiectasias são divergentes entre as várias sociedades. As diretrizes de Bronquiectasias da *British Thoracic Society* e da *European Respiratory Society* orientam que a investigação para DAAT não seja feita de rotina, e sim quando houver suspeição clínica mediante achado radiológico de enfisema predominando nas bases pulmonares (HILL *et al.*, 2019). O consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas recomenda a dosagem sérica de alfa-1 antitripsina para triagem de rotina de todos os pacientes (PEREIRA *et al.*, 2019). O consenso espanhol, por sua vez, recomenda investigar DAAT em pacientes que tenham suspeita clínica motivada pela presença de enfisema pulmonar ou hepatopatia, ou ainda em pacientes em que a avaliação inicial não direcionou nenhuma suspeita de etiologia específica, sendo a avaliação feita por meio de dosagem sérica da AAT e fenotipagem da proteína sérica (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2018).

Enquanto a maioria das diretrizes de bronquiectasias não indica testagem de rotina, os consensos de DAAT têm recomendações diferentes. O documento americano sugerem realizar screening de todos os pacientes portadores de bronquiectasias de causa não explicada por meio da dosagem sérica (SANDHAUS *et al.*, 2016). A diretriz europeia recomenda testar os portadores de bronquiectasias nos quais as causas mais comuns foram descartadas, utilizando também a dosagem sérica de AAT (MIRAVITLLES *et al.*, 2017). O consenso

português recomenda testar todos os pacientes portadores de bronquiectasia (LOPES *et al.*, 2018). E o consenso brasileiro indica testar os portadores de bronquiectasias com etiologia indeterminada pela via convencional de investigação, por dosagem sérica inicial (FEITOSA *et al.*, 2024). Essa contradição de recomendações resulta em parte da falta de estudos maiores prospectivos avaliando os resultados de testagem de rotina (CARRETO *et al.*, 2020).

Importante ainda destacar que a AAT é reagente de fase aguda e que seus níveis plasmáticos aumentam em resposta a estímulos inflamatórios ou infecciosos (JARDIM *et al.*, 2021). Em paralelo, a bronquiectasia é uma doença inflamatória crônica, que cursa frequentemente também com infecção crônica e exacerbações infecciosas recorrentes (LONG *et al.*, 2024). Isso pode influenciar no subdiagnóstico de DAAT em populações com bronquiectasias.

Diante de todas essas evidências, torna-se claro que a bronquiectasia associada à DAAT representa um campo emergente na medicina respiratória, que ainda necessita de avanços não só no diagnóstico quanto também na compreensão mais detalhada do fenótipo da doença, sua evolução, prognóstico e tratamento específico (BUCK *et al.*, 2022; SOYZA *et al.*, 2024).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Embora mais amplamente investigada na Europa e América do Norte, a deficiência de alfa-1 antitripsina é ainda subdiagnosticada em países em desenvolvimento. No Brasil, dados epidemiológicos são escassos e fragmentados, não existindo até o momento um registro brasileiro para monitorar a doença. Em um estudo transversal envolvendo 926 pacientes com DPOC de cinco diferentes regiões do Brasil, a prevalência de DAAT foi de 2,8%. Não há estudos que avaliem a prevalência de DAAT em populações com bronquiectasias no Brasil.

Antes considerada uma condição órfã, a bronquiectasia apresenta frequência crescente, com prevalência estimada de 140 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos. Devido à elevada proporção de casos pós-infecciosos, sua prevalência tende a ser ainda maior em países em desenvolvimento. No Brasil, os dados são limitados a registros de internações hospitalares, com taxa de 0,9 por 100.000 habitantes e mortalidade intra-hospitalar de 22%. A ampla utilização da tomografia de alta resolução tem ampliado o diagnóstico da doença. Identificar a causa de base é fundamental para guiar o tratamento, prevenir complicações e definir o prognóstico. Contudo, mesmo com avaliação criteriosa, 24% a 40% dos casos permanecem sem etiologia estabelecida.

A deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é uma condição genética rara, cuja associação com a bronquiectasia tem ganhado atenção crescente na literatura médica. Apesar de sua baixa prevalência geral, a DAAT pode estar presente em uma parcela significativa de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas. A deficiência de alfa-1 antitripsina deve ser aventada durante a investigação etiológica de casos de bronquiectasia não fibrocística.

Além disso, as características clínicas, laboratoriais, funcionais e tomográficas da bronquiectasia relacionada à DAAT ainda não estão claramente definidas. Há necessidade de estudos que caracterizem esse fenótipo e avaliem sua real frequência, a fim de contribuir para o reconhecimento precoce e manejo adequado desses pacientes. A identificação precisa dos casos de bronquiectasia associada à DAAT pode viabilizar intervenções terapêuticas mais eficazes, com impacto positivo na qualidade de vida e nos desfechos clínicos, além de permitir o aconselhamento genético familiar, orientando a redução de exposições de risco, como tabagismo e agentes ocupacionais, em portadores de alelos mutados.

Dessa forma, este estudo tem como objetivo preencher essa lacuna, avaliando a prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina em uma população de pacientes com bronquiectasia por meio da análise de mutações no gene SERPINA1, além de comparar as características clínicas, funcionais e radiológicas desses pacientes com aquelas observadas nos indivíduos sem mutações.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina baseado em genotipagem do gene SERPINA1 entre os pacientes portadores de bronquiectasia não fibrocística, acompanhados no ambulatório da Pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas (CHC-UFPR) no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2023.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

São objetivos específicos:

- a) analisar a prevalência de variantes do gene SERPINA1 na população de portadores de bronquiectasia não fibrocística;
- b) analisar a dosagem sérica de alfa-1 antitripsina na população de portadores de bronquiectasia não fibrocística;
- c) analisar as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes com diagnóstico de bronquiectasia e variantes da alfa-1 antitripsina;
- d) analisar o padrão tomográfico dos pacientes com diagnóstico de bronquiectasia e variantes da alfa-1 antitripsina;
- e) analisar os exames de função pulmonar dos pacientes com bronquiectasia e variantes da alfa-1 antitripsina;
- f) correlacionar dados clínicos, laboratoriais, funcionais e tomográficos a fim de identificar e descrever possível padrão fenotípico da bronquiectasia com variantes da alfa-1 antitripsina.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo analítico, observacional, transversal em que foram revisados os prontuários, exames laboratoriais, genotipagem do gene SERPINA1, provas de função pulmonar e tomografia computadorizada de tórax dos pacientes com bronquiectasias atendidos no ambulatório de Pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) no período de 2005 até 2023. Trata-se de um ambulatório especializado, referência no Sistema Único de Saúde (SUS) para o atendimento de bronquiectasias no estado do Paraná.

5.2 MATERIAL DE PESQUISA

O material de pesquisa foi composto de dados clínicos, genéticos, laboratoriais e tomográficos de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas que realizaram investigação para deficiência de alfa-1 antitripsina no CHC-UFPR no período de 2005 a 2023.

5.3 MÉTODO PROPOSTO

Foram revisados os dados de prontuários de pacientes com diagnóstico de bronquiectasias não fibrocísticas acompanhados no ambulatório de bronquiectasias da Pneumologia do Complexo Hospital de Clínicas / UFPR no período de 2005 a 2023. A busca foi feita com base em uma listagem de todos os pacientes do ambulatório de bronquiectasias do hospital. Foi realizada a genotipagem do gene SERPINA1 em todos os pacientes que consentiram participar do estudo, independentemente dos resultados da dosagem sérica de alfa-1 antitripsina.

São considerados critérios de inclusão:

- a) idade maior ou igual a 18 anos;
- b) diagnóstico clínico e tomográfico de bronquiectasia;
- c) possuir genotipagem de alfa-1 antitripsina
- d) assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

São excluídos:

- a) pacientes portadores de bronquiectasias por fibrose cística;

- b) pacientes portadores de bronquiectasias secundárias a outra doença pulmonar principal;
- c) pacientes com dados insuficientes.

5.3.1 Dosagem de AAT e genotipagem

A dosagem sérica de alfa-1 antitripsina (AAT) foi realizada por meio de amostra de sangue periférico, utilizando o método de turbidimetria empregado rotineiramente pelo laboratório do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). O intervalo de referência para o ensaio é de 90 a 200 mg/dL.

Conforme protocolo, as dosagens foram realizadas em períodos de estabilidade clínica, uma vez que a AAT é uma proteína de fase aguda e seus níveis podem estar elevados durante exacerbações inflamatórias ou infecciosas. As concentrações séricas de AAT foram posteriormente categorizadas em três faixas operacionais para este estudo: normal (≥ 116 mg/dL, conforme limiar recomendado em algoritmo de investigação (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021)), intermediária (57–115 mg/dL) e compatível com deficiência grave (< 57 mg/dL, equivalente a < 11 $\mu\text{mol/L}$), de acordo com limiar internacionalmente reconhecido para deficiência grave (MIRAVITLLES; ANZUETO; BARRECHEGUREN, 2023).

A genotipagem do gene SERPINA1 foi realizada em todos os pacientes, independente da dosagem sérica de AAT. O teste utilizado foi composto por um kit de coleta de swab bucal (chamado ORAcollect OCR-100), sendo mantido em um líquido estabilizador bacteriostático, que inibe o crescimento de bactérias desde o momento da coleta da amostra até o processamento. O teste é minimamente invasivo, sendo realizado um esfregaço na mucosa jugal oral bilateral com swab para coleta de saliva e células. As amostras foram transportadas pelo correio normal, pois a integridade do DNA se mantém a temperatura ambiente, por até 2 meses. A testagem foi executada pela Progenika Biopharma S.A. (Derio, Espanha), uma empresa pertencente à Grifols, realizando a detecção e identificação simultâneas das 14 variantes alélicas mais comuns e seus alelos associados nos éxons II, III e V do gene SERPINA1, através de amplificação por reação em cadeia de polimerase do DNA genômico extraído de amostras de saliva, seguida de hibridização com sondas alélicas específicas usando tecnologia Luminex xMAP (Luminex Corp., Austin, TX, EUA) para detecção de ácidos nucleicos de alto rendimento.

5.3.2 Diagnóstico de variantes da alfa-1 antitripsina

O diagnóstico genético de variantes da alfa-1 antitripsina foi confirmado a partir da detecção de pelo menos um alelo mutado na genotipagem do gene SERPINA1.

5.3.3 Diagnóstico da etiologia da bronquiectasia

A etiologia da bronquiectasia foi definida através da análise do conjunto de dados da avaliação clínica, laboratorial e tomográfica conforme algoritmo de Araújo (ARAÚJO *et al.*, 2017).

Foi classificada como: indeterminada, pós-tuberculose, pós-infecciosa (outros), secundária a imunodeficiência primária comum variável, secundária a deficiência de imunoglobulina A, relacionada a infecção pelo vírus HIV, discinesia ciliar primária, relacionada a doenças autoimunes (colagenoses, doenças inflamatórias intestinais), deficiência de alfa-1 antitripsina, outras imunodeficiências (deficiência de anticorpo anti-pneumococo, imunodeficiência secundária a neoplasia), e outras menos frequentes (incluindo síndrome de Willians-Campbell, síndrome de Cimitarra e aspiração crônica).

Com base na literatura vigente, a deficiência de alfa-1 antitripsina foi considerada causa definida de bronquiectasia apenas nos casos com genótipos associados à deficiência grave, incluindo Pi*ZZ, Pi*SZ e variantes raras como Pi*ZM(Malton). Genótipos que cursam com deficiência leve a moderada, como Pi*MZ ou Pi*MS, não foram considerados etiologicamente determinantes, em virtude da incerteza quanto à sua significância clínica isolada (EDEN *et al.*, 2019).

5.3.4 Coleta de dados

Os dados foram obtidos do prontuário médico, assim como de sistemas internos de informática do hospital, utilizados para registro de informações clínicas, exames de imagem, provas de função pulmonar e exames laboratoriais. As informações coletadas foram armazenadas em uma planilha do *Google Docs* para posterior análise.

Foram avaliados os seguintes dados:

- a) Variáveis clínicas: tabagismo, peso, altura, IMC, uso de medicações inalatórias nos últimos 12 meses de acompanhamento (beta2 agonista, anticolinérgico, corticoide), uso de azitromicina nos últimos 12 meses de acompanhamento, uso de

oxigenioterapia domiciliar prolongada, número de exacerbações nos últimos 12 meses de acompanhamento, número de internações por causa respiratória nos últimos 12 meses de acompanhamento, escore BSI (*Bronchiectasis Severity Index* – baseado em idade, função pulmonar pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), grau de dispneia na escala *Modified Medical Research Council* (mMRC), infecção crônica por *Pseudomonas sp.* ou outros microrganismos, número de exacerbações no último ano, extensão e característica tomográfica da bronquiectasia – variando de 0 a 25 pontos, sendo leve 0-4 pontos, moderado 5-8 pontos, grave quando maior que 9 pontos), escore EFACED (exacerbações, função pulmonar pelo VEF1, idade, infecção crônica por *Pseudomonas sp.*, extensão radiológica da doença pela tomografia, grau de dispneia pela escala mMRC – variando de 0 a 9 pontos, sendo leve 0-3 pontos, moderado de 4-6 pontos e grave quando de 7-9 pontos), comorbidades (histórico de asma e tuberculose).

- b) Variáveis laboratoriais: dosagem sérica de alfa-1 antitripsina, microbiologia de culturas de escarro espontâneo, genotipagem do gene SERPINA1.
- c) Dados de função pulmonar: percentual do predito do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), percentual do predito da capacidade vital forçada (CVF), relação VEF1/CVF, prova broncodilatadora e estudo difusional (DLCO absoluto e percentual).
- d) Dados de tomografia de tórax: as tomografias computadorizadas (TC) de tórax foram realizadas com técnica de alta resolução, com os pacientes em posição supina e inspiração completa, em tomógrafo Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Japão, com os seguintes parâmetros de aquisição: colimação de 64 x 0,5 mm, voltagem do tubo de 120 kV, corrente do tubo de 400 mA e rotação do gantry de 400 ms. Os parâmetros de reconstrução foram de espessura de corte de 1 mm com incremento de 0,5 mm, filtros de convolução standard e sharp. As imagens foram avaliadas por radiologista certificado. Foram avaliados os seguintes dados: presença ou não de enfisema, distribuição predominante do enfisema (lobos superiores, inferiores ou difusa), tipo de enfisema (parasseptal, centrolobular ou ambos), tipo de bronquiectasias (cilíndrica, varicosa, cística), distribuição predominante das bronquiectasias (lobos superiores, inferiores ou difusa), número de lobos pulmonares com bronquiectasias, presença ou não de espessamento brônquico, presença ou não de secreção preenchendo as bronquiectasias, presença

ou não de opacidades centrolobulares do tipo “árvore em brontamento”, presença ou não de ressecção pulmonar prévia.

5.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados armazenados foram analisados com auxílio do programa computacional *SPSSStatistics Versão: 29.0.0.0*.

A análise exploratória das variáveis quantitativas foi descrita em média $\pm$ desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis (IQR), conforme a normalidade dos dados. Variáveis categóricas foram descritas como frequências e porcentagens.

A análise de correlação foi realizada através do Teste do Qui Quadrado e do Teste Exato de Fisher para variáveis nominais, discretas e ordinais. Para tabelas de contingência com mais de duas categorias e frequências esperadas baixas, foi utilizado o teste exato de Fisher-Freeman-Halton, a fim de garantir a validade estatística dos resultados. Teste ANOVA foi utilizado para variáveis de desfecho contínuas de distribuição normal, Kruskal-Wallis e Mann-Whitney para variáveis contínuas de distribuição não normal. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos para rejeitar a hipótese nula.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

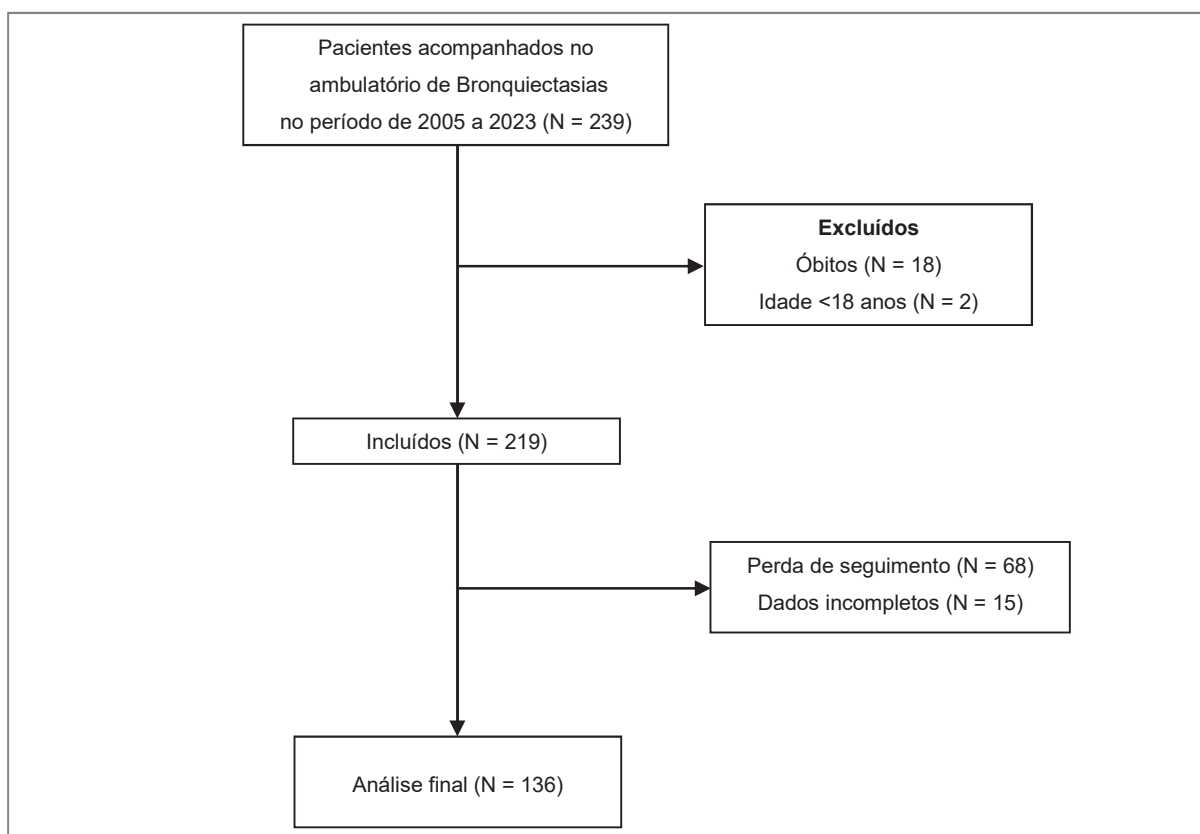
O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas / UFPR, sob o parecer 5.464.008, de 11/06/2022.

6 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Dos 239 pacientes portadores de bronquiectasias não fibrocísticas que foram acompanhados no Complexo Hospital de Clínicas / UFPR no período de 2005 a 2023, 136 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade e, portanto, foram incluídos no estudo.

FIGURA 1- FLUXOGRAMA DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO



FONTE: A autora (2025).

Predominaram pacientes do sexo feminino (72,1%). A faixa etária dos pacientes variou de 18 a 85 anos, com mediana de 59,5 anos (IQR 45; 67,75) (Tabela 1).

A maioria eram não fumantes (71,3%), enquanto apenas 2,9% permaneciam tabagistas ativos.

Quanto ao índice de massa corporal, conforme classificação da Organização Mundial de Saúde, predominaram pacientes com peso normal (41,9%). Entretanto, 10,3% tinham baixo peso e 14,7% obesidade.

Na avaliação da função pulmonar, 78,3% apresentavam distúrbio ventilatório obstrutivo na espirometria. Prova broncodilatadora positiva foi encontrada em 11,9% dos casos. Quanto ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a maioria apresentava redução moderada (35,8%) ou grave (30,6%).

A mediana do estudo difusional foi de 93,1% do predito, estando preservada na maioria dos indivíduos.

Dos 136 pacientes, 15 (11%) apresentavam insuficiência respiratória crônica hipoxêmica com uso de oxigenioterapia domiciliar.

Analisando o escore de gravidade BSI (*bronchiectasis severity index*) para avaliação de bronquiectasia não fibrocística, quase metade dos pacientes apresentava doença grave (46,3%). Já pelo escore de gravidade EFACED, a maioria apresentava doença leve (65,4%).

Na avaliação microbiológica baseada em culturas de escarro espontâneo, a maioria (57,4%) não apresentava nenhuma infecção crônica. Entre os que apresentavam, predominou a *Pseudomonas aeruginosa* (23,5%).

Quase um terço dos pacientes (27,9%) tinha histórico de tuberculose previamente tratada.

Quanto ao histórico de exacerbações avaliadas no período do último ano de seguimento de cada paciente, 28,6% apresentaram duas ou mais exacerbações infecciosas com necessidade de antibioticoterapia. Do total, 23 pacientes (16,9%) necessitaram hospitalização devido exacerbação.

Em relação à terapia medicamentosa, a maioria utilizava beta-2 agonista de longa ação (LABA) (82,4%) e 64,7% utilizavam corticoide inalatório (ICS). Importante notar que 36,8% dos pacientes tinha asma associada. Quase metade dos pacientes utilizavam azitromicina (45,6%).

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Características gerais (n = 136)		
Sexo feminino	98	72,1%
Idade ^a	59,5 (45; 67,75)	
Tabagismo		
Fumante	4	2,9%
Ex-fumante	35	25,7%
Não fumante	97	71,3%
Carga tabágica em anos-maço ^a	20 (7; 50)	
IMC ^a	24,5 (21,92; 28)	
Baixo Peso	14	10,3%
Peso Normal	57	41,9%
Sobrepeso	45	33,1%
Obesidade	20	14,7%
Uso de oxigênio domiciliar	15	11%
Escore de gravidade BSI		
Leve	32	23,5%
Moderado	41	30,1%
Grave	63	46,3%
Escore de gravidade E-FACED		
Leve	89	65,4%
Moderado	39	28,7%
Grave	8	5,8%
Infecção crônica		
Nenhuma	78	57,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	5,1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	23,5%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2,2%
Outra	1	0,7%
Indisponível	15	11%
Tratamento		
Uso de ICS	88	64,7%
Uso de LABA	112	82,4%
Uso de LAMA	42	30,9%
Uso de Azitromicina	62	45,6%
Exacerbações infecciosas em um ano		
Nenhuma	52	38,2%
1	45	33,1%
2	24	17,6%
≥3	15	11%
Internação hospitalar por exacerbação infecciosa no último ano de seguimento	23	16,9%
Asma como comorbidade	50	36,8%
Tuberculose	38	27,9%
Características funcionais pulmonares (n = 134)		
Distúrbio ventilatório obstrutivo	105	78,3%
Prova broncodilatadora positiva	16	11,9%
VEF1 pré broncodilatador % predito ^a	54,8 (36,7; 76,0)	
VEF1 pré broncodilatador % predito – graduação		
Muito grave (<30%)	20	14,9%
Grave (30% ≤ VEF1 < 50%)	41	30,6%
Moderado (50% ≤ VEF1 < 80%)	48	35,8%
Leve (≥ 80%)	25	18,6%
CVF pré broncodilatador % predito ^a	70,6 (56,2; 88,1)	
DLCO % predito ^a (n = 57)	93,1 (73,9; 114,2)	

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%), exceto quando indicado. ^a Resultados em mediana (IQR)

Legenda: IMC = índice de massa corporal; BSI = bronchiectasis severity index; E-FACED = escore de gravidade em bronquiectasias não-fibrocísticas; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long acting beta2-agonist; LAMA = long acting muscarinic antagonist; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada, DLCO = medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO).

6.2 ETIOLOGIA DA BRONQUIECTASIA

Quanto à etiologia da bronquiectasia (Tabela 2), a causa predominante identificada foi pós-tuberculose (21,3%), seguido de pós-infecciosa (16,9%). Bronquiectasias por deficiência de alfa-1-antitripsina foi identificada em 4 casos (2,9%), considerando apenas os genótipos graves como fator causal direto definido. Permanecem como causa indeterminada, após extensa investigação, 40,4% dos casos.

TABELA 2: ETIOLOGIA DA BRONQUIECTASIA

Etiologia	n	%
Indeterminada	55	40,4
Pós tuberculose	29	21,3
Pós infecciosa (outros)	23	16,9
Imunodeficiência comum variável	5	3,7
Deficiência de alfa-1 antitripsina *	4	2,9
Outras imunodeficiências #	3	2,2
Autoimunes	3	2,2
Deficiência de IgA	2	1,5
Discinesia ciliar	2	1,5
HIV	2	1,5
Outras &	8	5,9
Total	136	100

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%).

* Bronquiectasias relacionadas à deficiência de alfa-1 antitripsina, considerando apenas os genótipos PiZZ, PiZM(Malton) e PiSZ.

Outras imunodeficiências: deficiência de anticorpos antipolissacarídicos pneumocócicos, imunodeficiência secundária a neoplasia.

& Outras causas: síndrome de Williams-Campbell, síndrome da Cimitarra, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspiração crônica.

6.3 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

Quanto às características radiológicas (Tabela 3) 33,3% apresentaram enfisema na tomografia (sendo que 28,6% da população tem histórico de tabagismo prévio ou atual). O enfisema, quando presente, predominou em lobos superiores e o tipo centrolobular foi o mais frequente. Já as bronquiectasias apresentaram distribuição predominante mais frequente em lobos inferiores (45,4%). O tipo predominante cilíndrico foi o mais frequente (42,4%), seguido do tipo varicoso (37,8%). As bronquiectasias do tipo císticas, que classicamente estão associadas a maior gravidade, foram predominantes em 19,7% dos casos. Quase metade dos

pacientes apresentava bronquiectasias em todos os lobos pulmonares (48,5%). Dois terços da população apresentaram espessamento brônquico (68,2%), impactação de secreção (70,4%) e opacidades centrolobulares do tipo árvore em brotamento (65,9%).

TABELA 3: CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Característica radiológica (n = 132)	n	%
Enfisema	44	33,3
Distribuição predominante do enfisema		
Lobos superiores	29	21,9
Lobos inferiores	11	8,3
Difuso	4	3,0
Tipo de enfisema predominante		
Centrolobular	31	23,4
Parasseptal	10	7,5
Panlobular	3	2,3
Distribuição predominante das bronquiectasias		
Lobos superiores	32	24,2
Lobos inferiores	60	45,4
Difuso	40	30,3
Tipo predominante das bronquiectasias		
Cilíndrica	56	42,4
Varicosa	50	37,8
Cística	26	19,7
Número de lobos com bronquiectasias		
1	7	5,3
2	22	16,6
3	19	14,4
4	20	15,1
5	64	48,5
Espessamento brônquico	90	68,2
Impactação de secreção	93	70,4
Opacidades do tipo árvore em brotamento	87	65,9
Ressecção pulmonar prévias	9	6,8

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%).

6.4 ALFA-1 ANTITRIPSINA: DOSAGEM SÉRICA E GENOTIPAGEM

Na população estudada, 28 pacientes (20,6%) apresentavam nível sérico reduzido (<116mg/dL), dos quais 19 (13,9%) apresentavam mutações no gene SERPINA1. Em toda a amostra, apenas 3 (2,2%) mostraram grave redução do nível sérico (<57mg/dL) (Tabela 4).

A avaliação de genotipagem para alfa-1 antitripsina baseada em painel genético de detecção de 14 variantes alélicas mais comuns, identificou mutação em 35 pacientes (25,7%). A frequência dos genótipos está descrita na tabela 4.

Ao analisar a associação entre os níveis séricos de alfa-1 antitripsina (AAT) e os resultados da genotipagem, observou-se que 100% dos indivíduos com AAT < 57 mg/dL apresentavam variantes no gene SERPINA1. No entanto, a presença de níveis séricos $\geq$ 57 mg/dL — inclusive dentro da faixa de referência — não excluiu a detecção de variantes genéticas, uma vez que 45,7% (n = 16) dos portadores de variantes apresentavam níveis $\geq$ 116 mg/dL.

A dosagem sérica encontrada para cada genótipo detectado está representada no Gráfico 1 e Tabela 5. A frequência dos genótipos encontrados entre cada grupo de etiologia de bronquiectasia está descrita na Tabela 6.

Entre os portadores de mutação, a mediana do nível sérico de alfa-1 antitripsina foi de 107 mg/dL (IQR 91-130) enquanto entre os não portadores de mutação o nível sérico teve mediana de 146 mg/dL (IQR 131-171) (p<0,001) (Tabela 7).

TABELA 4: GENOTIPAGEM E DOSAGEM SÉRICA DE ALFA1-ANTITRIPSINA

Nível sérico de alfa1-antitripsina *				
Genotipagem	Grave <57mg/dL	Intermediário 57-115mg/dL	Normal $\geq$ 116mg/dL	TOTAL
Sem mutações	0 (0)	9 (6,6)	92 (67,7)	101 (74,3)
Com mutações	3 (2,2)	16 (11,7)	16 (11,7)	35 (25,7)
Genótipos encontrados				
Pi*MM	0 (0)	9 (6,6)	92 (67,7)	101 (74,3)
Pi*MS	0 (0)	7 (5,2)	14 (10,3)	21 (15,5)
Pi*MZ	0 (0)	7 (5,2)	0 (0)	7 (5,2)
Pi*MI	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,7)
Pi*SS	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)
Pi*SZ	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,7)
Pi*ZM(Malton)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)
Pi*ZZ	2 (1,4)	0 (0)	0 (0)	2 (1,4)

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%).

* dosagem sérica por turbidimetria.

GRÁFICO 1: DOSAGEM SÉRICA DE ALFA1-ANTITRIPSINA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS

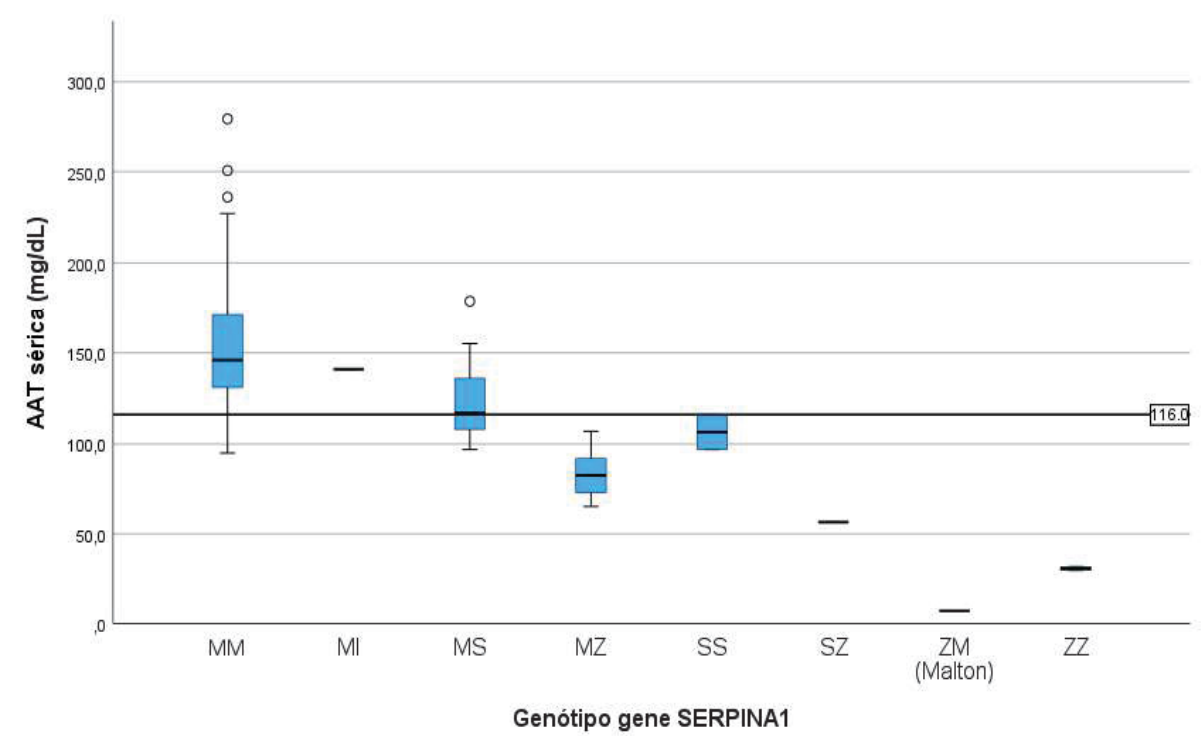


TABELA 5: DOSAGEM SÉRICA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS

Genótipo AAT (n)	AAT sérica (mg/dL)				
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
PI*MM (101)	146	131	171	95,1	279,7
PI*MS (21)	117	108	136	97	179
PI*MI (1)	141	141	141	141	141
PI*MZ (7)	82	69	93	65	107
PI*SS (2)	106,5	97	116	97	116
PI*SZ (1)	56,4	56,4	56,4	56,4	56,4
PI*ZM(Malton) (1)	7	7	7	7	7
PI*ZZ (2)	31	30	32	30	32

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em mg/dL pelo método de turbidimetria (valor de referência 90-200mg/dL)

Legendas: AAT = Alfa-1 antitripsina; Pi* = protease inhibitor (nomeclatura utilizada para descrever o alelo encontrado do gene SERPINA).

TABELA 6: GENÓTIPOS ENCONTRADOS ENTRE AS ETIOLOGIAS DE BRONQUIECTASIAS

Genótipos encontrados									
Etologia	Pi*MM	Pi*MS	Pi*MZ	Pi*MI	Pi*SS	Pi*SZ	Pi*ZM _(Malton)	Pi*ZZ	Total
Indeterminada	37 (27,2)	12 (8,8)	3 (2,2)	1 (0,7)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	55 (40,4)
Pós tuberculose	23 (16,9)	3 (2,2)	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (21,3)
Pós infecciosa (outros)	20 (14,7)	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (16,9)
Imunodeficiência comum variável	3 (2,2)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3,7)
Deficiência de alfa-1 antitripsina *	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,5)	4 (2,9)
Outras imunodeficiências #	3 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,2)
Autoimunes	2 (1,5)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,2)
Deficiência de IgA	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)
Discinesia ciliar	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)
HIV	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)
Outras &	7 (5,1)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (5,9)
Total	101 (74,3)	21 (15,5)	7 (5,2)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,5)	136 (100)

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%).

* Bronquiectasias relacionadas à deficiência de alfa-1 antitripsina, considerando apenas os genótipos PiZZ, PiZM(Malton) e PiSZ. # Outras imunodeficiências: deficiência de anticorpos antipolissacarídicos pneumocócicos, imunodeficiência secundária a neoplasia. & Outras causas: síndrome de Williams-Campbell, síndrome da Cimitarra, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspiração crônica.

6.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM VARIANTES DA ALFA-1 ANTITRIPSINA

Ao separar a população do estudo entre os grupos com e sem variantes do gene SERPINA (Tabela 7), nota-se que pacientes com variantes eram aqueles com menor dosagem sérica de alfa-1 antitripsina ($p < 0,001$), com distribuição predominante do enfisema em lobos inferiores ou difuso ($p = 0,014$) e com enfisema predominantemente centrolobular ($p = 0,014$). Além disso, enfisema com padrão panlobular foi achado exclusivo do grupo com variantes, estando presente em 8,57% de todos os pacientes com mutação (3 de 35 casos). Apenas um destes pacientes tinha histórico de tabagismo.

Destaca-se que a diferença da presença ou não de enfisema não foi significativa entre os grupos. A presença ou não de enfisema, tipo do enfisema e distribuição do enfisema entre os genótipos encontrados está descrita na Tabela 8.

Não houve diferença significativa quanto a todas as demais características demográficas, clínicas, laboratoriais, microbiológicas, funcionais ou tomográficas entre os grupos com e sem variantes (Tabela 7).

TABELA 7: COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM VARIANTES DO GENE SERPINA1

Característica	Sem mutação	Com mutação	Valor p
Pacientes n (%)	101 (74,3%)	35 (25,7%)	
Idade *	60 (48, 66)	59 (40, 70)	0,823 ^a
Sexo, masculino n (%)	29 (28,7%)	9 (25,7%)	0,829 ^b
IMC *	25 (22,3; 27,8)	24 (21,6; 28,6)	0,615 ^a
Tabagismo			0,164 ^d
Fumantes n (%)	4 (3,9%)	0 (0%)	
Ex-fumantes n (%)	29 (28,7%)	6 (17,1%)	
Nunca fumantes n (%)	68 (67,3%)	29 (82,8%)	
Carga Tabágica *	15 (7, 40)	30 (12, 50)	0,412 ^a
Escores de Gravidade			
BSI *	6 (4, 9)	5 (3, 12)	0,755 ^a
EFACED *	3 (1, 4)	2 (1, 4)	0,456 ^a
Exacerbações último ano *	1 (0, 2)	1 (0, 2)	0,971 ^a
Internação último ano *	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0,90 ^a
Infecção crônica por <i>P. aeruginosa</i>	26 (25,7%)	6 (17,1%)	0,361 ^b
Uso de oxigênio domiciliar	13 (12,9%)	2 (5,7%)	0,353 ^b
Tuberculose	30 (29,7%)	8 (22,9%)	0,516 ^b
AAT sérica mg/dL *	146 (131, 171)	107 (91, 130)	<0,001 ^a
Função pulmonar			
VEF1/CVF absoluto *	0,63 (0,52-0,73)	0,63 (0,54-0,75)	0,632 ^a
VEF1% *	49 (36, 73)	57 (46, 78)	0,205 ^a
DLCO% *	84,0 (71,9; 112,7)	99,6 (85,3; 117,6)	0,095 ^a
TOMOGRAFIA DE TÓRAX			
Número de lobos com Bronquiectasias*	4 (3, 5)	5 (2, 5)	0,698 ^a
Tipo de Bronquiectasia			0,689 ^c
Cilíndrica	39 (40,2%)	17 (48,6%)	
Varicosa	38 (39,2%)	12 (34,2%)	
Cística	20 (20,6%)	6 (17,1%)	
Distribuição das Bronquiectasias			0,208 ^c
Lobos superiores	24 (24,7%)	8 (22,9%)	
Lobos inferiores	40 (41,2%)	20 (57,1%)	
Difusa	33 (34%)	7 (20%)	
Enfisema	34 (34,7%)	10 (28,6%)	0,539 ^b
Distribuição do enfisema			0,014 ^d
Lobos superiores	26 (76,5%)	3 (30%)	
Lobos inferiores	6 (17,6%)	5 (50%)	
Difuso	2 (5,9%)	2 (20%)	
Tipo de enfisema			0,014 ^d
Parasseptal	8 (23,5%)	2 (20%)	
Centrolobular	26 (76,5%)	5 (50%)	
Panlobular	0 (0%)	3 (30%)	
Espessamento brônquico	70 (71,4%)	20 (57,1%)	0,143 ^b
Impactação de secreção	72 (73,5%)	21 (60%)	0,197 ^b
Opacidades tipo árvore em brotamento	66 (67,3%)	21 (60%)	0,535 ^b
Ressecção pulmonar prévia	6 (6,1%)	3 (8,6%)	0,696 ^b

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%), exceto quando indicado.

Legendas: IMC = índice de massa corporal; BSI = bronchiectasis severity index; E-FACED = escore de gravidade em bronquiectasias; AAT = alfa-1 antitripsina (valor de referência 90-200mg/dL); VEF1% = volume expiratório forçado no primeiro segundo em percentual em relação ao previsto; DLCO% = medida da capacidade de difusão pulmonar para o monóxido de carbono (DLCO) em percentual em relação ao previsto; * Resultados em mediana (IQR). ^a Teste de Mann-Whitney, p<0,05; ^b Teste exato de Fisher, p<0,05; ^c Teste Qui-Quadrado; p<0,05; ^d Teste exato de Fisher-Freeman-Halton com simulação de Monte-Carlo, p<0,05.

TABELA 8: PRESENÇA OU NÃO DE ENFISEMA, TIPO DE ENFISEMA E DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE DO ENFISEMA ENTRE OS GENÓTIPOS ENCONTRADOS

Genótipo AAT (n)	Enfisema		Tipo de enfisema			Distribuição de enfisema		
	Não	Sim	Parasseptal	Centrolobular	Panlobular	Lobos superiores	Lobos inferiores	Difuso
PI*MM (101)	64 (65,3%)	34 (34,7%)	8 (23,5%)	26 (76,5%)	0 (0%)	26 (76,5%)	6 (17,6%)	2 (5,9%)
PI*MS (21)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
PI*MI (1)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0%	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
PI*MZ (7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
PI*SS (2)	2 (100%)	0 (0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
PI*SZ (1)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
PI*ZM(Malton) (1)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
PI*ZZ (2)	2 (100%)	0 (0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Fonte: A autora (2025).

Notas: Dados informados em n (%).

Legendas: AAT = Alfa-1 antitripsina; Pi* = protease inibitor (nomeclatura utilizada para descrever o alelo encontrado do gene SERPINA); NA = não aplicável.

7 DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos a prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina utilizando-se para o diagnóstico a genotipagem do gene *SERPINA1*, e encontramos que 25,7% dos pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas apresentavam mutação deste gene. Um estudo italiano que comparou 285 pacientes com bronquiectasia não-fibrocística com controles saudáveis encontrou uma prevalência de variantes em 7,7% (ALIBERTI *et al.*, 2023).

No Brasil, dados de prevalência estimada na população geral ainda são desconhecidos (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). A frequência de DAAT havia sido estudada previamente apenas em uma população com DPOC, em 926 pacientes de cinco regiões diferentes do Brasil, e nestes, a prevalência foi menor (2,8%) do que a encontrada no presente estudo (RUSSO *et al.*, 2016). Cabe destacar que, naquele estudo, a genotipagem foi realizada apenas em indivíduos com níveis séricos reduzidos, ao passo que neste trabalho, todos os pacientes foram genotipados independentemente do nível de AAT. Essa diferença metodológica pode explicar, ao menos em parte, a maior prevalência observada.

Importante considerar que se trata de doença causada por alteração genética tipicamente mais comum em populações caucasianas. O Brasil, dada sua ampla miscigenação e dimensões continentais, pode apresentar prevalências distintas conforme a região estudada, influenciadas pelos padrões históricos de imigração. Nesse sentido, estudos multicêntricos em diferentes regiões brasileiras seriam fundamentais para mapear a real distribuição das variantes do *SERPINA1* no país.

Ao comparar os grupos com e sem variantes nesta amostra, observou-se diferença significativa apenas quanto aos níveis séricos de AAT, à distribuição de enfisema (predomínio por lobos inferiores ou difuso) e ao tipo de enfisema (panlobular). Esses achados estão em consonância com dados da literatura, que indicam maior suspeita de DAAT em pacientes com bronquiectasias que apresentem AAT sérica reduzida e padrões de enfisema basais ou panlobulares (HILL *et al.*, 2019). Contudo, vale ressaltar que o enfisema esteve presente em apenas 28,6% dos portadores de variantes, e o tipo panlobular foi observado em apenas 30% destes casos. Ambos os pacientes com genótipo Pi*ZZ não apresentavam enfisema, indicando que a ausência dessas alterações tomográficas não deve ser utilizada como critério excludente para investigação. Esse achado é consistente com os dados do registro internacional EARCO, que identificou bronquiectasias em 9,1% dos pacientes Pi*ZZ mesmo na ausência de enfisema radiológico (DE SOYZA *et al.*, 2024).

Quanto aos escores prognósticos utilizados e mencionados neste estudo, BSI e EFACED, ambos têm como finalidade estratificar a gravidade da bronquiectasia em formas leve, moderada ou grave, além de permitir a predição de desfechos clínicos, como exacerbações, hospitalizações e mortalidade. De acordo com a literatura, o EFACED apresenta maior acurácia na predição de mortalidade a longo prazo, enquanto o BSI se destaca na estimativa do risco de exacerbações e hospitalizações (ROSALES-MAYOR *et al.*, 2017). Dessa forma, os achados sugerem que a população avaliada apresenta maior risco de exacerbações, mas menor risco de mortalidade, perfil condizente com a experiência clínica observada neste ambulatório de referência.

Embora os níveis de AAT tenham sido significativamente menores no grupo com variantes, valores dentro da faixa de normalidade não excluíram a presença de mutações no gene SERPINA1. Dezesesseis dos 35 pacientes com mutações apresentaram concentrações séricas ≥ 116 mg/dL. Se fosse aplicado apenas o algoritmo clássico de investigação preconizado por consenso (dosagem sérica inicial, com fenotipagem ou genotipagem apenas em casos com valores reduzidos), 45,7% dos portadores de variantes neste estudo teriam permanecido sem diagnóstico (FEITOSA *et al.*, 2024; JARDIM *et al.*, 2021). Vale detalhar que destes, um paciente apresenta genótipo PI*MI, um apresenta PI*SS e os outros 14 têm genótipo PI*MS. O alelo PI*S em heterozigose geralmente não está associado a um risco significativo de doença pulmonar (STOLLER JK, HUPERTZ V, 2023). A literatura sugere que indivíduos com o genótipo PI*MS têm níveis de alfa-1 antitripsina que são suficientes para proteger os pulmões de danos. No entanto, embora o genótipo PI*MS por si só não seja considerado um fator de risco significativo e não possa ser atribuído como fator etiológico definitivo para bronquiectasias, a exposição cumulativa a outros fatores de risco (tabagismo, exposições ocupacionais, infecções pulmonares) poderia modular e modificar esse risco. Interessante notar que no presente estudo um dos pacientes com genótipo PI*MS, com etiologia indeterminada para bronquiectasia, apresenta enfisema com predomínio em lobos inferiores e do tipo panlobular, nunca tendo sido fumante.

Outro genótipo raro identificado foi o PI*MI, envolvendo o alelo I, classificado como variante de significado clínico incerto (FEITOSA *et al.*, 2024). Esse paciente masculino, de 31 anos, não tabagista, apresentou enfisema em lobos superiores, VEF1 de 38% do previsto, e sinais de hepatopatia crônica de etiologia indefinida, com AAT de 141 mg/dL. Este caso levanta a hipótese de que determinadas variantes raras do gene SERPINA1, embora não estejam classicamente associadas à deficiência grave, possam contribuir para fenótipos complexos envolvendo manifestações pulmonares e extrapulmonares. Notadamente, mesmo

na presença de níveis séricos normais de AAT, a atividade funcional da molécula pode estar comprometida, como descrito para variantes que produzem proteínas estruturalmente instáveis ou disfuncionais (FRANCIOSI *et al.*, 2022; STOLLER JK, HUPERTZ V, 2023).

Como a bronquiectasia é uma doença de cunho inflamatório crônico, além de cursar frequentemente com infecção pulmonar crônica e exacerbações infecciosas de repetição (LONG *et al.*, 2024), os níveis séricos basais de AAT nestes pacientes podem ser mais elevados, visto que a AAT é reagente de fase aguda e se eleva diante de situações inflamatórias (JARDIM *et al.*, 2021). Assim, basear o diagnóstico exclusivamente na dosagem sérica inicial pode levar ao subdiagnóstico de variantes.

O estudo realizado com base no Registro de Bronquiectasias dos EUA demonstrou maior frequência de infecções por micobactérias no subgrupo de bronquiectasias por DAAT quando comparado com discinesia ciliar e imunodeficiência comum variável (EDEN *et al.*, 2019). Tal fato ocorre possivelmente por dois mecanismos: a AAT amplia o controle dos macrófagos sobre a infecção de micobactérias intracelulares através do aumento da fusão fagossomo-lisossomo e da autofagia (BAI *et al.*, 2019) e também é descrito que a AAT aumenta os efeitos do fator de necrose tumoral alfa (TNFalfa) – assim, níveis séricos mais baixos de AAT resultam numa diminuição do efeito do TNFalfa, tornando-os mais propensos à infecção (DE SMET *et al.*, 2020). Embora exista esse racional fisiopatológico, não foi observada diferença significativa na ocorrência de tuberculose entre indivíduos com e sem mutação no presente estudo, possivelmente devido ao tamanho amostral limitado.

Nenhuma outra característica clínica, laboratorial ou radiológica mostrou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos com e sem variantes de alfa-1 antitripsina. Dessa forma, não é possível descrever um padrão fenotípico que permita suspeição clínica de presença de variantes da AAT em pacientes com bronquiectasia, o que reforça a recomendação de investigar DAAT sistematicamente em todos os pacientes portadores de bronquiectasias, conforme indicado pelo consenso brasileiro (PEREIRA *et al.*, 2019).

Este estudo tem limitações. Seu caráter retrospectivo, baseado em dados de prontuários médicos, pode resultar em vieses de registro, já que a coleta de dados depende da completude e precisão das informações inseridas nos prontuários, o que pode limitar a uniformidade e a qualidade dos dados disponíveis. Contudo, diferente de outros estudos epidemiológicos, todos os prontuários foram minuciosamente revisados pelos pesquisadores e todas as tomografias revisadas, individualmente, por radiologista certificado.

Outra limitação é o fato de ser um estudo unicêntrico, o que restringe a generalização dos achados. A realidade observada nesta instituição pode não refletir completamente a de outras regiões. Além disso, a natureza rara da doença estudada, bronquiectasias com variantes da alfa-1 antitripsina, resultou em um número limitado de casos. Nota-se também que os níveis séricos de AAT foram mensurados por turbidimetria, método disponível em nosso centro, mas reconhecidamente menos sensível do que a nefelometria – técnica preferencialmente recomendada pelos consensos. Essa menor sensibilidade é particularmente relevante para detectar diferenças sutis em concentrações mais baixas de AAT.

Por outro lado, este estudo fornece uma caracterização clínica, microbiológica, radiológica e genética abrangente de uma população significativa de pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas atendida em um centro de referência no Brasil. Este é o primeiro estudo nacional a investigar, por genotipagem sistemática, a prevalência de mutações da alfa-1 antitripsina em pacientes com bronquiectasia não fibrocística. Embora numerosos trabalhos tenham abordado a associação entre DAAT e bronquiectasias, são escassas as investigações voltadas especificamente à triagem diagnóstica em coortes primárias de bronquiectasia.

8 CONCLUSÃO

A prevalência de variantes da alfa-1 antitripsina em pacientes com bronquiectasias não fibrocísticas pode ser superior à observada em populações com DPOC. A aplicação exclusiva do algoritmo diagnóstico convencional, baseado inicialmente na dosagem sérica de AAT, pode resultar em subdiagnóstico, uma vez que o estado inflamatório crônico inerente à bronquiectasia pode elevar os níveis basais de AAT, mascarando a deficiência.

Não foram identificados padrões clínicos, funcionais ou fenotípicos específicos que permitam suspeitar da presença de variantes da AAT em pacientes com bronquiectasia não fibrocística. Assim, reforça-se a recomendação de triagem sistemática para DAAT em todos os casos, conforme preconizado pelo consenso brasileiro.

Em relação aos achados tomográficos, a presença de enfisema panlobular, com distribuição basal ou difusa, aumentam a probabilidade diagnóstica de variantes da AAT. No entanto, sua ausência não exclui a possibilidade de mutações, especialmente em pacientes com bronquiectasias de etiologia indeterminada após investigação abrangente.

Além disso, mesmo quando a mutação no gene SERPINA1 não define isoladamente a etiologia da bronquiectasia, deve ser considerada como um fator de risco potencial que pode atuar sinergicamente com exposições ambientais ou infecciosas, modulando a expressão fenotípica da doença.

Em conclusão, nossos achados sugerem que as variantes da alfa-1 antitripsina não são incomuns entre pacientes com bronquiectasia. Clínicos devem considerar a genotipagem ou investigação diagnóstica complementar mesmo na presença de níveis séricos normais de AAT, particularmente quando a etiologia da bronquiectasia permanece indefinida.

REFERÊNCIAS

- ALIBERTI, S. *et al.* Alpha1-Antitrypsin Inherited Variants in Patients With Bronchiectasis. **Archivos de Bronconeumologia**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 401–402, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.01.004>.
- 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. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 168, n. 7, p. 818–900, 2003.
- ARAÚJO, D. *et al.* Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 50, n. 6, p. 3–6, 2017.
- ATHANAZIO, R. *et al.* Current and future pharmacotherapy options for non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Expert Review of Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 569–584, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1481392>.
- BAI, X. *et al.* Alpha-1-Antitrypsin Enhances Primary Human Macrophage Immunity against Non-tuberculous Mycobacteria. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, 2019.
- BLANCO, I. *et al.* Alpha-1 antitrypsin Pi*Z gene frequency and Pi*ZZ genotype numbers worldwide: An update. **International Journal of COPD**, [s. l.], v. 12, p. 561–569, 2017.
- BOULYJENKOV, V. *et al.* a1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting*. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 297–415, 1997.
- BUCK, E. *et al.* Respiratory Medicine Case Reports Augmentation therapy with human alpha-1-proteinase inhibitor reduces exacerbations in patient with bronchiectasis and alpha-1-antitrypsin deficiency. **Respiratory Medicine Case Reports**, [s. l.], v. 39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101740>.
- CARRETO, L. *et al.* Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. **Thorax**, [s. l.], v. 75, p. 592–593, 2020.
- CAZZOLA, M. *et al.* **A1-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders**. [S. l.]: European Respiratory Society, 2020.

CRUZ E COSTA, A. F.; FARINHA, I. Bronchiectasis in alpha1-antitrypsin deficiency. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 54, n. suppl 63, p. PA4359, 2019. Disponível em: http://erj.ersjournals.com/content/erj/54/suppl_63/PA4359.abstract.

CUVELIER, A. *et al.* Distribution of α 1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. **Chest**, [s. l.], v. 117, n. 2, p. 415–419, 2000.

DE SERRES, F. J.; BLANCO, I. Prevalence of α 1-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. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 277–295, 2012.

DE SMET, S. *et al.* Alfa-1-antitrypsin deficiency: a predisposing factor leading to invasive infections?. **Infectious Diseases**, [s. l.], v. 52, n. 2, p. 130–134, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1690163>.

EDEN, E. *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 . Bron. **Journal of the COPD Foundation**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 145–153, 2019.

ELLIS, H. C. *et al.* Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: A 19-year cohort study. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 482–489, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01312-2015>.

FEITOSA, P. H. R. *et al.* Recomendações para o diagnóstico e tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 50, n. 5, p. 1–16, 2024.

FRANCIOSI, A. N. *et al.* Alpha-1 antitrypsin deficiency: clarifying the role of the putative protective threshold. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 59, n. 2, p. 1–12, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01410-2021>.

FRAUGHEN, D. D. *et al.* **Augmentation Therapy for Severe Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Improves Survival and Is Decoupled from Spirometric Decline—A Multinational Registry Analysis.** [S. l.: s. n.], 2023-. ISSN 15354970.v. 208

GRAMEGNA, A. *et al.* **Neutrophil elastase in bronchiectasis.** [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2017.

GREULICH, T. *et al.* Results from a large targeted screening program for alpha1-antitrypsin deficiency: 2003 - 2015. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], p. 1–6, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0453-8>.

HE, M. *et al.* Prognostic performance of the FACED score and bronchiectasis severity index in bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. **Bioscience Reports**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 1–13, 2020.

HILL, A. T. *et al.* BTS Guidelines for Bronchiectasis 2018. **Thorax**, [s. l.], v. 74, n. January, p. 1–69, 2019. Disponível em: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/bronchiectasis/bts-guideline-for-bronchiectasis-in-adults/>.

IMAM, J. S.; DUARTE, A. G. Non-CF bronchiectasis: Orphan disease no longer. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 166, n. March, p. 105940, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105940>.

JARDIM, J. R. *et al.* Atualização e perspectivas futuras para o diagnóstico da deficiência de alfa-1 antitripsina no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 1–11, 2021.

JULIUSSON, G.; GUDMUNDSSON, G. Diagnostic imaging in adult non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Breathe**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 190–197, 2019.

LAURELL, C. B.; ERIKSSON, S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, [s. l.], v. 10, n. S1, p. 3–8, 2013.

LONG, M. B. *et al.* Review Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease. **The Lancet Respiratory**, [s. l.], v. 2600, n. 24, p. 1–14, 2024. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00176-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00176-0).

LONNI, S. *et al.* Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. **Annals of the American Thoracic Society**, [s. l.], v. 12, n. 12, p. 1764–1770, 2015.

LOPES, A. P. *et al.* Portuguese consensus document for the management of alpha-1-antitrypsin deficiency. **Pulmonology**, [s. l.], v. 24, p. 1–21, 2018.

MACFARLANE, L. *et al.* Diagnosis and management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. E571–E577, 2021.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M. Á. *et al.* Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. **Archivos de Bronconeumología**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 79–87, 2018.

MIRAVITLLES, M. *et al.* European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in Alfa1-antitrypsin deficiency. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 50, n. 5, 2017.

MIRAVITLLES, M. *et al.* The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): A new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 53, n. 2, p. 1–5, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00138-2019>.

MIRAVITLLES, M.; ANZUETO, A.; BARRECHEGUREN, M. Nine controversial questions about augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: a viewpoint. **European Respiratory Review**, [s. l.], v. 32, n. 170, p. 1–12, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0170-2023>.

NAKANISHI, T. *et al.* The undiagnosed disease burden associated with alpha-1 antitrypsin deficiency genotypes. **European Respiratory Journal**, [s. l.], v. 56, n. 6, 2020.

OLVEIRA, C. *et al.* Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2.047 pacientes. Análisis del registro histórico español. **Archivos de Bronconeumología**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. 366–374, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>.

ORPHANET REPORT SERIES. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. **Orphanet Report Series Rare diseases collection**, [s. l.], v. 1, p. 1–194, 2024. Disponível em: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

PARR, David G. *et al.* Prevalence and impact of bronchiectasis in α 1-antitrypsin deficiency. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 176, n. 12, p. 1215–1221, 2007.

PASTEUR, M. C. *et al.* **An Investigation into Causative Factors in Patients with Bronchiectasis** *Am J Respir Crit Care Med.* [S. l.: s. n.], 2000. Disponível em: www.atsjournals.org. .

PEREIRA, M. C. *et al.* Consenso brasileiro sobre bronquiectasias não fibrocísticas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 1–24, 2019.

ROSALES-MAYOR, E. *et al.* Comparison of two prognostic scores (BSI and FACED) in a Spanish cohort of adult patients with bronchiectasis and improvement of the FACED predictive capacity for exacerbations. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. 1–14, 2017.

RUSSO, R. *et al.* Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 311–316, 2016.

SANDHAUS, R. A. *et al.* The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. **Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 668–682, 2016.

SANDUZZI, A. *et al.* Alpha-1-antitrypsin deficiency and bronchiectasis: A concomitance or a real association?. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 7, 2020.

SEIXAS, S.; MARQUES, P. I. Known mutations at the cause of Alpha-1 antitrypsin deficiency an updated overview of SERPINA1 Variation spectrum. **Application of Clinical Genetics**, [s. l.], v. 14, p. 173–194, 2021.

SEVERICHE-BUENO, D. *et al.* Hot topics and current controversies in non-cystic fibrosis bronchiectasis. **Breathe**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 286–295, 2019.

SOYZA, J. De *et al.* Bronchiectasis Occurs Independently of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Alpha - 1 Antitrypsin Deficiency. **Journal of the COPD Foundation**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 507–514, 2024.

STOCKLEY, R. A. *et al.* The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of EARCO. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–8, 2023.

STOCKLEY, R. A.; PARR, D. G. Antitrypsin deficiency; still more to learn about the lung after 60 years. **ERJ Open Research**, [s. l.], p. 00139–02024, 2024.

STOLLER JK, HUPERTZ V, A. L. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. **Gene Reviews**, [s. l.], p. 1–24, 2023.

TORRES-DURÁN, M. *et al.* Demographic and clinical characteristics of patients with α 1-antitrypsin deficiency genotypes PI*ZZ and PI*SZ in the Spanish registry of EARCO. **ERJ Open Research**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 1–10, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00213-2022>.

VIDAL, R. *et al.* Guidelines for the Diagnosis and Management of α 1 -Antitrypsin Deficiency SEPAR. **Arch Bronconeumol**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 645–659, 2006.

WEYCKER, D.; HANSEN, G. L.; SEIFER, F. D. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. **Chronic Respiratory Disease**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 377–384, 2017.

APÊNDICE 1 – ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO

J Bras Pneumol. 2025;51(5):e20250181
<https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20250181>

ORIGINAL ARTICLE



Prevalence of *SERPINA1* mutations in a bronchiectasis cohort: implications of extended screening for alpha-1 antitrypsin deficiency

Caroline Souza Sokolowski¹, Mariane Gonçalves Martynychen Canan²,
 Cleverson Alex Leitão², Karin Mueller Storrer¹

1. Serviço de Pneumologia, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brazil.
2. Serviço de Radiologia, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brazil.

Submitted: 28 May 2025.
 Accepted: 27 July 2025.

Study carried out at the Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brazil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prevalence of alpha-1 antitrypsin (AAT) variants through *SERPINA1* genotyping in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, and assess their clinical, functional and radiological characteristics. AAT deficiency is underdiagnosed, and an etiology to be considered when evaluating bronchiectasis. **Methods:** A cross-sectional study was conducted at an outpatient clinic focused on bronchiectasis in a tertiary hospital. Data from patients followed between 2005 and 2023 were collected. Genotyping for AAT was performed. Demographic, clinical, pulmonary function tests, serum AAT levels and chest CT data were analyzed. **Results:** A total of 130 patients were included, predominantly female (72.1%), with a median age of 50.0 years. The prevalence of *SERPINA1* gene mutations was 25.7% (n=35). Among the detected variant genotypes were Pi*MS (15.4%), Pi*MZ (5.1%), Pi*SS (1.5%), Pi*ZZ (1.5%), Pi*MI (0.7%), Pi*SZ (0.7%) and Pi*ZMMalton (0.7%). When comparing patients with and without *SERPINA1* mutations, significant differences were observed in AAT serum levels, emphysema type (panlobular) and distribution (diffuse and lower-lobe predominant). No other clinical, microbiological, functional or radiological differences were found, including emphysema presence or absence. Notably, 10 (45.7%) of individuals carrying *SERPINA1* mutations exhibited normal serum AAT levels. **Conclusions:** AAT variants are not uncommon among patients with bronchiectasis. Presence of panlobular, diffuse or lower-lobe predominant emphysema should prompt AATD diagnostic consideration. However, the absence of emphysema does not exclude the diagnosis. Moreover, *SERPINA1* variants may occur along with normal AAT serum levels. Clinicians should consider genotyping in patients with normal AAT levels, particularly when bronchiectasis remains unexplained. **Keywords:** Alpha 1-antitrypsin deficiency; Bronchiectasis; Genotype; Mutation; Alleles

INTRODUCTION

Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a still underdiagnosed autosomal codominant disorder caused by mutations in the *SERPINA1* gene, resulting in reduced serum levels of alpha-1 antitrypsin (AAT) and increased susceptibility to chronic pulmonary and liver diseases.⁽¹⁾ AAT is the main circulating serine protease inhibitor, and its deficiency promotes a protease-antiprotease imbalance, favoring lung tissue damage to occur.⁽²⁾ Although AATD is typically associated with emphysema, recent studies have also linked the condition to other lung diseases, such as asthma and non-cystic fibrosis bronchiectasis.⁽³⁻⁵⁾

Bronchiectasis is a chronic suppurative lung disorder, caused by a heterogenic group of diseases, characterized by permanent bronchial dilation, typically presenting with chronic cough, sputum production, dyspnea and recurrent respiratory infections. Identifying the underlying etiology is critical to guide management and prognosis.⁽⁶⁾ Despite thorough evaluation, 24-40% of bronchiectasis

cases remain undetermined worldwide.^(7,8) Therefore, AATD should be systematically considered as a possible cause of bronchiectasis.^(3,4)

Although the prevalence of AATD is unknown in most countries and varies across populations, it is most frequently observed in individuals of European ancestry,⁽⁹⁾ with estimates of up to 1 in 5,000 people in Europe.⁽⁹⁾ In Brazil, epidemiological data of AATD in general population are lacking.⁽¹⁰⁾ A cross-sectional study involving 926 patients with COPD from five different Brazilian regions found an overall prevalence of 2.8% for AATD.⁽¹¹⁾ However, to our knowledge, there are no published data specifically addressing the prevalence of AAT variants among patients with bronchiectasis in Brazil.

This study aims to evaluate the prevalence of AAT variants in a population of patients with bronchiectasis using *SERPINA1* gene mutation testing, and to assess their clinical, functional and radiological characteristics compared to those without mutations.

Correspondence to:
 Caroline Souza Sokolowski, Universidade Federal do Paraná, Avenida Agostinho Leão Jr, 107, CEP 80030-110, Curitiba, PR, Brazil.
 Tel.: 55 41 3208-6200. E-mail: caroline.sokolowski@hcc.ufpr.br
 Financial support: None.



© 2025 Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

ISSN 1806-3756 1/8



METHODS

This was a cross-sectional study, performed at the non-cystic fibrosis bronchiectasis referral center of the Federal University of Paraná, southern Brazil. Between 2005 and 2023, 239 patients were followed at the outpatient clinic. Data were evaluated and collected from July 2022 to December 2023. The present study was approved by the Committee for Ethics in Research on Human Beings under the opinion 5.464.008, and written informed consent was obtained from all participants.

Patients aged 18 years or older with bronchiectasis diagnosed by clinical and tomographic criteria, who had undergone genotyping for AAT variants were included. Patients with insufficient data or a diagnosis of cystic fibrosis were excluded.

Diagnosis and etiology of bronchiectasis were defined according to specific diagnostic criteria.^(6,12) For this study, etiology was grouped as follows: post-tuberculosis, post-infectious (other), common variable immunodeficiency, immunoglobulin A deficiency, related to HIV virus infection, other immunodeficiency, related to auto-immune diseases (collagen and inflammatory bowel diseases), primary ciliary dyskinesia, AATD-related, undefined (or idiopathic), and others (involving the diagnosis: Williams-Campbell syndrome, Scimitar syndrome, allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic aspiration).

Clinical, laboratory, and imaging data were retrieved from electronic medical records and hospital information systems and compiled for analysis. Data related to the following were collected:

- Clinical variables: age, sex, race, smoking status, BMI, long-term oxygen therapy, number of exacerbations and hospitalizations in the previous 12 months of follow-up, comorbidities (asthma and prior tuberculosis), and E-FACED bronchiectasis severity score (calculated based on occurrence of severe exacerbation in the previous year, FEV₁ % predicted, age, chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*, radiological extent, and dyspnea by modified Medical Research Council scale).
- Laboratory variables: serum AAT level, *SERPINA1* genotype, sputum culture microbiology.
- Pulmonary function: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ratio, DL_{CO} (absolute and % predicted) and bronchodilator response were evaluated. FEV₁ was considered very severely reduced when <30% predicted; severely reduced when 30–49% predicted; moderately reduced when 50–79% predicted and mildly reduced when ≥80% predicted.
- CT scan variables: images were acquired in a multidetector scanner (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), with a high-resolution protocol (1-mm slice thickness and 0.5-mm increments), and assessed by a chest radiologist. Evaluated parameters included presence, type and distribution of emphysema and bronchiectasis, number of affected lobes, bronchial wall thickening, mucus plugging, tree-in-bud opacities, and prior surgical resections.

AAT measurement and genotyping

Serum AAT levels were measured by turbidimetry in peripheral venous blood samples. The reference range for this method was 90–200 mg/dL. By protocol, measurements were performed during clinically stable periods, as AAT is an acute-phase reactant and may be elevated during inflammatory or infectious exacerbations.^(13,14)

Serum AAT concentrations were stratified into three categories according to the AATD diagnostic algorithm^(13,14) and the internationally recognized threshold for severe deficiency⁽¹³⁾: ≥116 mg/dL (normal), 57–115 mg/dL (intermediate levels), and <57 mg/dL (severely reduced levels).

Genotyping of the *SERPINA1* gene was performed, regardless of AAT serum levels. It was used a buccal swab collection kit (ORACollect OCR-100; DNA Genotek, Inc, Ottawa, Canada), preserved in bacteriostatic stabilizing solution. Samples were shipped at room temperature and analyzed by Progenika Biopharma S.A. (a Grifols company, Denia, Spain). DNA was extracted and amplified by PCR, followed by hybridization with allele-specific probes targeting 14 common variants in exons II, III, and V, using Luminex xMAP technology (Luminex Corp., Austin, TX, USA).

Genetic diagnosis of AAT variants was confirmed when a mutation was detected in at least one allele.^(13,14) AATD was considered a definite etiology of bronchiectasis when severe genotypes were found, such as Pi*ZZ, Pi*SZ and Pi*ZM (Malton).⁽¹⁴⁾

Statistical analysis

Exploratory analysis of quantitative variables was performed by calculating means and standard deviations (mean ± SD) or medians and interquartile ranges (IQR), according to data distribution. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Association analysis between nominal, ordinal, or discrete variables were evaluated using the Chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate. For contingency tables with more than two categories and low expected frequencies, the Fisher-Freeman-Halton exact test was used to ensure statistical validity. For continuous outcome variables, normally distributed data were analyzed using one-way ANOVA, while the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used for non-normally distributed variables. All statistical analyses were performed with the IBM SPSS Statistics software package, version 29.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of 239 patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis followed at the outpatient referral center between 2005 and 2023, 136 met the eligibility criteria and were included in the study (Figure 1).

Study population characteristics can be seen in Table 1. The majority were female (72.1%) and

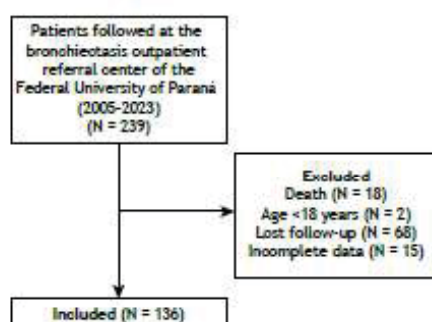


Figure 1. Study flow chart.

White (86.8%). Ages ranged from 18 to 85 years, with a median of 59.5 years (IQR: 45.0–67.8). Only 10.3% were underweight. Most patients were never smokers (71.3%), and from those who were current or former smokers (28.6%), median smoking history was 20 pack-years (IQR: 7–50).

Chronic hypoxemic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy was present in 15 patients (11%). In terms of clinical outcomes, 28.6% had two or more exacerbations in the last year requiring antibiotic treatment, and 16.9% required hospitalization due to severe exacerbation. According to the E-FACED severity score, 34.5% had severe or moderate disease.

Microbiological analysis of spontaneous sputum cultures showed that 57.4% of patients did not have chronic bronchial infection. Among those with infection, *Pseudomonas aeruginosa* was the most prevalent pathogen (23.5%).

Pulmonary function tests revealed obstructive ventilatory disorder in 78.3% of patients. Most patients had moderate (35.8%) and severe (30.6%) reduction in forced expiratory volume in one second (FEV₁).

Considering chest CT, emphysema was identified in 33.3% of patients. When present, it predominantly involved the upper lobes, and centrilobular emphysema was the most frequent pattern. Bronchiectasis was predominantly located in the lower lobes (45.4%) and most frequently cylindrical (42.4%). Extensive lobar involvement (all lobes) was seen in 48.5% of cases. Bronchial wall thickening (68.2%), mucus plugging (70.4%), and centrilobular tree-in-bud opacities (65.9%) were also common.

Regarding etiology (Table 2), post-tuberculosis bronchiectasis was the most common identified cause (21.3%), followed by post-infectious bronchiectasis due to other pathogens (16.9%). Only 2.9% were attributed to AATD.⁽¹²⁾ The etiology remained undefined in 40.4% of cases, despite extensive investigation.

AAT levels and genotyping

Twenty-eight individuals with bronchiectasis (20.6%) had low serum levels of AAT (≤ 116 mg/dL), including 2.2% with severe deficiency (< 57 mg/dL) and 18.4%

with intermediate concentrations (57–115 mg/dL). Furthermore, 35 (25.7%) had at least one *SERPINA1* mutation identified (Table 3).

Presence of *SERPINA1* mutations was found in 100% of patients with severely reduced AAT levels. However, pathogenic variants were also identified in individuals with serum levels ≥ 57 mg/dL, including some above normal threshold.^(3,10)

Comparison between patients with and without *SERPINA1* gene mutations

When the cases were stratified by the presence or absence of *SERPINA1* gene mutations (Table 4), significant differences were found for AAT serum levels, emphysema distribution and emphysema type. The median serum AAT level was 107 mg/dL (IQR: 91–130) among mutation carriers, compared to 146 mg/dL (IQR: 131–171) in non-carriers ($p < 0.001$). Although the overall frequency of emphysema was similar between groups, among patients with AAT mutations, emphysema was more frequently located in lower lobes (57.1%) or diffusely distributed (20%). Panlobular emphysema was observed exclusively in patients with *SERPINA1* mutations (3 cases, 8.6%).

No statistically significant differences were observed in other demographic, clinical, microbiological, functional, or radiological features.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to report the prevalence of AAT variants in a population of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in Brazil, in which *SERPINA1* gene mutations were identified in 25.7% of the individuals. It is important to highlight that AATD is a genetically determined condition more commonly observed in Caucasian populations. Given Brazil's racial admixture and continental dimensions, along with historical differences in regional immigration patterns, it is plausible that the prevalence of AAT variants may vary across regions of the country.

In Brazil, the prevalence of AAT variants was previously assessed only in a cohort of 926 individuals with COPD from five different regions.⁽¹⁴⁾ In that study, genetic analysis was performed only in the individuals with reduced serum AAT levels identified during initial screening. In contrast, the present study conducted genotyping in the entire sample of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis, which may partially explain the higher prevalence of *SERPINA1* mutations observed (25.7% vs. 2.8%).

When compared to studies focusing on bronchiectasis populations, our findings also revealed a higher frequency of *SERPINA1* mutations. In Italy, a study that investigated the prevalence of AAT variants by genotyping in a population with bronchiectasis found a frequency of 7.7%.⁽¹⁵⁾ In the United Kingdom, AATD prevalence among 1,600 patients with bronchiectasis was 0.5%, through initial evaluation of serum levels, followed by phenotyping when levels were



Table 1. Clinical, functional, and radiological characteristics of the study population.

Characteristic(s)	(N = 138*)
Clinical-epidemiological	
Female sex, n (%)	98 (72.1)
Age (years), median (IQR)	59.5 (45-67.75)
White race, n (%)	118 (86.8)
Smoking status, n (%)	
Smoker	4 (2.9)
Former smoker	35 (25.7)
Never smoker	97 (71.3)
Smoking history (pack-years), median (IQR)	20 (7-50)
BMI (kg/m ²), median (IQR)	24.5 (21.92-28)
Underweight, n (%)	14 (10.3)
Normal weight, n (%)	57 (41.9)
Overweight, n (%)	45 (33.1)
Obese, n (%)	20 (14.7)
Long-term oxygen therapy, n (%)	15 (11)
E-FACED-based bronchiectasis severity	
Mild, n (%)	89 (65.4)
Moderate, n (%)	39 (28.7)
Severe, n (%)	8 (5.8)
Agent of chronic bronchial infection, n (%)	
None detected	78 (57.4)
Staphylococcus aureus	7 (5.1)
Pseudomonas aeruginosa	32 (23.5)
Haemophilus influenzae	3 (2.2)
Other, n (%)	1 (0.7)
No data, n (%)	15 (11)
Pulmonary exacerbation in the last year, n (%)	
0	52 (38.2)
1	45 (33.1)
2	24 (17.6)
≥ 3	15 (11)
Hospitalization for severe exacerbation, n (%)	23 (16.9)
Asthma (comorbidity), n (%)	50 (36.8)
Prior tuberculosis, n (%)	38 (27.9)
Alpha-1 antitrypsin serum level ≤ 116 mg/dL, n (%)	28 (20.6)
Lung function^a	
Obstructive ventilatory defect, n (%)	105 (78.3)
FEV ₁ % predicted, median (IQR)	54.8 (36.7-76.0)
FVC % predicted, median (IQR)	70.6 (56.2-88.1)
FEV ₁ % predicted - stratified, n (%)	
< 30%	20 (14.9)
30-49%	41 (30.6)
50-79%	48 (35.8)
≥ 80%	25 (18.6)
DL _{CO} % predicted, median (IQR)	93.1 (73.9-114.2)
Radiological^b	
Emphysema, n (%)	44 (33.3)
Predominant distribution of emphysema, n (%)	
Upper lobes	29 (21.9)
Lower lobes	11 (8.3)
Diffuse	4 (3.0)
Predominant type of emphysema, n (%)	
Paraseptal	10 (7.5)
Centrilobular	31 (23.4)
Panlobular	3 (2.3)
Predominant distribution of bronchiectasis, n (%)	
Upper lobes	32 (24.2)
Lower lobes	60 (45.4)
Diffuse	40 (30.3)
Predominant type of bronchiectasis, n (%)	
Cylindrical	56 (42.4)
Varicose	50 (37.8)
Cystic	26 (19.7)

Continue...▶

Table 1. Clinical, functional, and radiological characteristics of the study population. (Continued...)

Characteristic(s)	(N = 138*)
Number of lobes affected by bronchiectasis, n (%)	
1	7 (5.3)
2	22 (16.6)
3	19 (14.4)
4	20 (15.1)
5	64 (48.5)
Other, n (%)	
Bronchial wall thickening	90 (68.2)
Mucus plugging	93 (70.4)
Tree-in-bud opacities	87 (65.9)
Previous pulmonary resection	9 (6.8)

E-FACED: Exacerbation frequency, FEV₁, Age, Colonization, Extension, and Dyspnea (bronchiectasis severity score).
 *Varies for some characteristics, as noted below. *Data available for only 134 patients for all characteristics except DL_{CO}, for which data were available for only 57 patients. *Data available for only 132 patients.

Table 2. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Etiology	(N = 138)
Undefined/idiopathic, n (%)	55 (40.4)
Post-tuberculosis, n (%)	29 (21.3)
Post-infectious (other), n (%)	23 (16.9)
Common variable immunodeficiency, n (%)	5 (3.7)
Alpha-1 antitrypsin deficiency*, n (%)	4 (2.9)
Related to auto-immune diseases, n (%)	3 (2.2)
Immunoglobulin A deficiency, n (%)	2 (1.5)
Other immunodeficiency†, n (%)	3 (2.2)
Primary ciliary dyskinesia, n (%)	2 (1.5)
Related to HIV infection, n (%)	2 (1.5)
Others, n (%)	8 (5.9)

*Considering only the Pi*ZZ, Pi*ZMMalton, and Pi*SZ genotypes. †Anti-pneumococcal polysaccharide antibody deficiency or immunodeficiency secondary to neoplasm. *Williams-Campbell syndrome, Scimitar syndrome, allergic bronchopulmonary aspergillosis, or chronic aspiration.

Table 3. Alpha-1 antitrypsin levels and genotyping in a sample of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Genotype	Serum alpha-1 antitrypsin level*			
	Severe < 57 mg/dL (n = 3)	Intermediate 57-115 mg/dL (n = 25)	Normal ≥ 116 mg/dL (n = 108)	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pi*MM†	0 (0)	9 (6.6)	92 (67.7)	101 (74.3)
AATD variants	3 (2.2)	16 (11.7)	16 (11.7)	35 (25.7)
Pi*MS	0 (0)	7 (5.2)	14 (10.3)	21 (15.5)
Pi*MZ	0 (0)	7 (5.2)	0 (0)	7 (5.2)
Pi*MI	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
Pi*SS	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)
Pi*SZ	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	1 (0.7)
Pi*ZMMalton	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)
Pi*ZZ	2 (1.4)	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)

AATD: alpha-1 antitrypsin deficiency. *Determined by turbidimetry. †Healthy genotype.

low.⁽¹²⁶⁾ In France, AATD diagnosis based directly on phenotyping method in a population of 202 patients with bronchiectasis showed a frequency of 18.81%.⁽¹²⁷⁾

When comparing the two groups—those with and without *SERPINA1* mutations—significant differences were found only in serum AAT levels, predominant pattern of emphysema distribution (lower lobes or diffuse), and emphysema type (panlobular). These findings are consistent with previous reports suggesting that AATD should be suspected in patients with bronchiectasis who exhibit low serum AAT levels and imaging features of basal or panlobular emphysema.⁽¹²⁸⁾

However, it is noteworthy that emphysema was present in only 26.8% of mutation carriers in this sample, and only 30% of these cases had panlobular emphysema. Both cases carrying Pi*ZZ genotype did not have emphysema. Therefore, the absence of emphysema—especially of the panlobular or basal type—should not preclude investigation for AATD. This is further supported by data from the European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO) international registry, in which 9.1% of Pi*ZZ carriers presented with bronchiectasis in the absence of radiological emphysema.⁽⁴⁾

**Table 4.** Comparative analysis between individuals with and without *SERPINA1* gene mutations in a sample of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.*

Characteristic(s)	SERPINA1 mutation		p-value
	No (n = 101)	Yes (n = 35)	
Clinical-demographic			
Age (years)	60 (48-66)	59 (40-70)	0.823*
Female sex, n (%)	72 (71.3)	26 (74.3)	0.829†
BMI (kg/m ²)	25 (22.3-27.8)	24 (21.6-28.6)	0.615*
Smoking status, n (%)			0.193
Smoker	4 (3.9)	0 (0.0)	
Former smoker	29 (28.7)	6 (17.1)	
Never smoker	68 (67.3)	29 (82.8)	
Smoking history (pack-years)	15 (7-40)	30 (12-50)	0.412*
E-FACED score	3 (1-4)	2 (1-4)	0.456*
Pulmonary exacerbation(s) in the last year of follow-up	1 (0-2)	1 (0-2)	0.971*
Hospitalization for severe exacerbation in the last year of follow-up	0 (0-0)	0 (0-0)	0.90*
Chronic bronchial infection by <i>P. aeruginosa</i> , n (%)	26 (25.7)	6 (17.1)	0.361†
Long-term oxygen use, n (%)	13 (12.9)	2 (5.7)	0.353†
Prior tuberculosis, n (%)	30 (29.7)	8 (22.9)	0.516†
Serum AAT level (mg/dL)	146 (131-171)	107 (91-130)	< 0.001*
Pulmonary function			
FEV ₁ /FVC	0.63 (0.52-0.73)	0.63 (0.54-0.75)	0.632*
FEV ₁ (% predicted)	49 (36-73)	57 (46-78)	0.205*
DL _{CO} (% predicted)	84.0 (71.9-112.7)	99.6 (85.3-117.6)	0.095*
Chest CT			
Number of lobes affected by bronchiectasis	4 (3-5)	5 (2-5)	0.698*
Predominant type of bronchiectasis, n (%)			0.689†
Cylindrical	39 (40.2)	17 (48.6)	
Varicose	38 (39.2)	12 (34.2)	
Cystic	20 (20.6)	6 (17.1)	
Predominant distribution of bronchiectasis, n (%)			0.208†
Upper lobes	24 (24.7)	8 (22.9)	
Lower lobes	40 (41.2)	20 (57.1)	
Diffuse	33 (34)	7 (20.0)	
Emphysema, n (%)	34 (34.7)	10 (28.6)	0.539†
Predominant distribution of emphysema, n (%)			0.014†
Upper lobes	26 (76.5)	3 (30.0)	
Lower lobes	6 (17.6)	5 (50.0)	
Diffuse	2 (5.9)	2 (20.0)	
Predominant type of emphysema, n (%)			0.014†
Paraseptal	8 (23.5)	2 (20.0)	
Centrilobular	26 (76.5)	5 (50.0)	
Panlobular	0 (0.0)	3 (30.0)	
Other, n (%)			
Bronchial wall thickening	70 (71.4)	20 (57.1)	0.143†
Mucus plugging	72 (73.5)	21 (60.0)	0.197†
Tree-in-bud opacities	66 (67.3)	21 (60.0)	0.535†
Previous pulmonary resection	6 (6.1)	3 (8.6)	0.696†

AAT: alpha-1 antitrypsin; and E-FACED: Exacerbation frequency, FEV₁, Age, Colonization, Extension, and Dyspnea (bronchiectasis severity score). *Results expressed as median (IQR), except where otherwise indicated. [†]Mann-Whitney test. [‡]Fisher's Exact test. [§]Fisher-Freeman-Halton exact test. [¶]Chi-square test.

Although serum AAT levels were lower in the mutation group, normal values did not exclude the presence of AAT variants. In fact, 16 (45.7%) of the 35 patients with *SERPINA1* gene mutations had serum concentrations above the normal threshold.⁽²⁾ Of note, 14 of these 16 patients carried the Pi*MS genotype. The remaining

two patients had the following genotypes: Pi*MI and Pi*SS. Although the Pi*MS genotype alone is not historically considered a significant risk factor for the development of pulmonary disease,^(16,19) and therefore cannot be considered a definitive etiological factor for bronchiectasis, it is conceivable that cumulative

exposure to other risk factors—such as smoking, occupational exposures, and recurrent respiratory infections—might modulate this risk. Interestingly in the present study, one patient with the Pi*MS genotype and undefined etiology for bronchiectasis presented with panlobular emphysema affecting a lower lobe, despite never having smoked.

A rare genotype identified in our cohort was Pi*MI, involving the I allele, which is classified as a variant of uncertain clinical significance.⁽³⁾ This was in a young adult, never-smoker, with a serum AAT level of 141 mg/dL, who presented with bronchiectasis of indeterminate etiology, along with coexistent upper lobe emphysema. Pulmonary function was markedly impaired ($FEV_1 = 38\%$ of predicted), and the patient also had evidence of chronic liver disease of unknown cause. This case raises the possibility that certain rare *SERPINA1* variants, although not classically associated with severe deficiency, may contribute to complex phenotypes involving both pulmonary and extrapulmonary manifestations. Notably, despite serum AAT levels within the normal range, the functional activity of the molecule may be impaired, as described for certain variants that produce structurally unstable or dysfunctional proteins.^(19,20)

Another point to be considered is that chronic inflammation, a hallmark of bronchiectasis,⁽²¹⁾ may increase AAT concentrations due to its role as an acute-phase reactant.^(10,20) Thus, diagnosing AATD solely on the basis of the initial serum AAT level, without subsequent confirmation using complementary diagnostic tools (such as genotyping, phenotyping, or gene sequencing), may lead to underdiagnosis in this population.

Regarding microbiology findings, data from the U.S. Bronchiectasis Registry previously demonstrated increased nontuberculous mycobacterial (NTM) infections in patients with AATD.⁽¹⁴⁾ This may be explained by at least two mechanisms: AAT enhances macrophage-mediated clearance of intracellular mycobacteria through increased phagolysosomal fusion and autophagy,⁽²²⁾ and it potentiates TNF- α activity. Thus, low serum AAT levels may reduce TNF- α -mediated immune responses, increasing susceptibility to mycobacterial infections.⁽²³⁾ Although this pathophysiological rationale exists, no significant differences were observed in AAT variant carriers in this study.

In the present study, no other clinical, laboratory, or radiological variables differed significantly between patients with and without *SERPINA1* variants. Thus, apart from low serum AAT levels, diffuse or basal emphysema distribution, and panlobular emphysema, no consistent pattern could be identified to suggest the presence of *SERPINA1* mutations in individuals with bronchiectasis. Importantly, these findings should not be used as exclusive criteria to guide genetic investigation, since, as previously discussed, a substantial proportion of individuals carrying *SERPINA1*

mutations may present with normal serum AAT levels and without radiological evidence of emphysema.

This study has limitations. This is a cross-sectional analysis based on consecutive patients evaluated in a referral center over a defined period. As such, no formal sample size calculation was performed. The single-center nature of the study limits the generalizability of the findings. Furthermore, the rarity of bronchiectasis associated with AATD led to a relatively small number of cases, potentially reducing the statistical power for detecting significant associations. Additionally, serum AAT levels were measured using turbidimetry, which, although the method available at our center, is known to be less sensitive than nephelometry—the technique preferably indicated by consensus.⁽²⁾ This lower sensitivity is particularly relevant for detecting subtle differences at lower AAT concentrations. Despite these limitations, our study provides a comprehensive clinical, microbiological, radiological, and genetic characterization of a significant population of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis in a referral center. Although numerous studies have explored bronchiectasis among individuals with AATD, investigations focusing on screening for AAT variants in populations with primary bronchiectasis, especially at referral centers, remain scarce.

In conclusion, our findings suggest that AAT variants are not uncommon among patients with bronchiectasis. Clinicians should consider genotyping or further diagnostic evaluation even in patients with normal AAT levels, particularly when bronchiectasis remains unexplained. Although the identification of a *SERPINA1* mutation alone may not always define the etiology of bronchiectasis, it should be considered an additional risk factor that may act synergistically with other environmental or infectious exposures to influence disease expression.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all of the patients living with non-cystic fibrosis bronchiectasis who participated in and contributed to this study. We are also grateful to Progenika Biopharma S.A. (Derio, Spain), a Grifols Company, for their support in the genetic analysis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CSS, MGMC, and KMS: study conception and design; drafting and reviewing the manuscript. CAL: drafting and reviewing the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

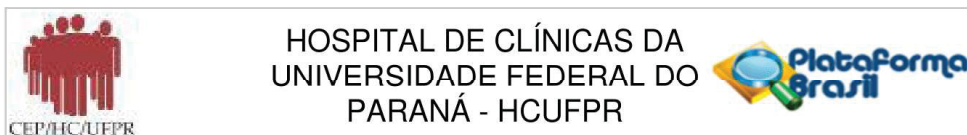
None declared.



REFERENCES

- Miravittles M, Diksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>
- Stodley RA, Parr DG. Antitrypsin deficiency: still more to learn about the lung after 60 years. *ERJ Open Res*. 2024;10(4):00139-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00139-2024>
- Feitosa PHR, Castellano M/CO, Costa CHD, Cardoso ADRO, Pereira LFF, Fernandes FLA, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Bras Pneumol*. 2024;50(5): e20240235. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20240235>
- Stodley RA, Pye A, De Soyza J, Turner AM, Miravittles M. The prevalence of bronchiectasis in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: initial report of EAPCO. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):1-8. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02830-2>
- Soyza J De, Ellis BP, Newnham M, Rickard L, Turner MAM. Bronchiectasis Occurs Independently of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2024;11(5):507-514. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2024.0526>
- Pereira MC, Athanasio RA, Dalcin PTR, Figueiredo MPF, Gomes M, Freitas CG, et al. Brazilian consensus on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20190122. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20190122>
- Lorini S, Chalmers JD, Goemine PC, McDonnell MJ, Dimakou K, De Soyza A, et al. Etiology of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis in Adults and Its Correlation to Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1764-70. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-472OC>
- Oliveira C, Padilla A, Martinez-Garcia MA, De La Rosa D, Girón FM, Vendrell M, et al. Etiology of Bronchiectasis in a Cohort of 2047 Patients: An Analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(7):366-374. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.12.003>
- Orphanet Report Series [homepage on the Internet]. Paris: Orphanet; c2024. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. [Adobe Acrobat doc. 194p.]. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/catalogues/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Jardim JR, Casaz-Maldonado F, Fernandes FLA, Castellano M/CO, Torres-Durán M, Miravittles M. Update on and future perspectives for the diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20200380. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200380>
- Russo R, Zilmer LR, Nascimento OA, Marcano 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):311-6. <https://doi.org/10.1590/S1806-3756201500000180>
- Araujo D, Steinberg M, Aliberti S, Goemine PC, Hill AT, Fardon T, et al. Standardised classification of the aetiology of bronchiectasis using an objective algorithm. *Eur Respir J*. 2017;50(6):3-6. <https://doi.org/10.1183/13993003.01289-2017>
- Miravittles M, Anzueto A, Barrecheguren M. Nine controversial questions about augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: a viewpoint. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170):1-12. <https://doi.org/10.1183/16000617.0170-2023>
- Eden E, Choate R, Barker A, Additico-Harris D, Akcamit 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. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.2.2018.0156>
- Aliberti S, Gramegna A, Geia M, Malvestiti F, Mantero M, Sotgiu G, et al. Alpha-1-Antitrypsin Inherited Variants in Patients With Bronchiectasis. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(6):401-2. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.01.004>
- 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;75:592-3. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214165>
- Cavelier A, Muir JF, Heliot MF, Benhamou D, Martin JP, Benichou J, et al. Distribution of alpha-1 antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2000;117(2):415-9. <https://doi.org/10.1378/chest.117.2.415>
- Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn S, Floto RA, et al. BTS Guidelines for Bronchiectasis 2018. *Thorax*. 2019;74(1):1-69. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212468>
- Stoller JK, Hupert V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 2006 Oct 27 [updated 2023 Jun 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. PMID: 20301682
- Franciosi AN, Fraughen D, Carroll TP, McElaney NG. Alpha-1 antitrypsin deficiency: clarifying the role of the putative protective threshold. *Eur Respir J*. 2022;59(2):1-12. <https://doi.org/10.1183/13993003.01410-2021>
- Long MB, Chotimall SH, Steinberg M, Chalmers JD. Review Rethinking bronchiectasis as an inflammatory disease. *Lancet Respir*. 2024;26(00):1-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00176-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00176-0)
- Bai X, Bai A, Honda JR, Eichstaedt C, Musheyev A, Feng Z, et al. Alpha-1-Antitrypsin Enhances Primary Human Macrophage Immunity against Non-tuberculous Mycobacteria. *Front Immunol*. 2019;10:1417. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01417>
- De Smet S, Dierick J, Steyaert S, Schurgers M, Van Steenkiste C, Loof S. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a predisposing factor leading to invasive infections? *Infect Dis (Auckl)*. 2020;52(2):130-4. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1690163>

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: BRONQUIECTASIAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DO PARANÁ

Pesquisador: Mariane Gonçalves Martynychen Canan

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 28074720.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.464.008

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional analítico transversal com coleta de dados de prontuários. Duração inicialmente prevista de 2 anos (2020 a 2022). Início efetivo da pesquisa em abril 2021.

Revisão dos prontuários dos pacientes em acompanhamento no serviço de Pneumologia por bronquiectasias desde o ano de 2010 até o término do estudo.

Hipótese: Avaliar se o perfil epidemiológico da população em atendimento condiz com o encontrado na literatura.

Em tela, está a proposta de Emenda para :

ALTERAÇÃO DE PESQUISADORES (EQUIPE), ALTERAÇÃO DO CRONOGRAMA E ATUALIZAÇÃO DO PROJETO

Conforme doc CARTA_EMENDA.pdf

"em virtude da pandemia, houve atraso no desenvolvimento da pesquisa. Com isso, ajustes foram necessários no cronograma e na equipe de pesquisa (incluindo novos residentes). Pequenas alterações também foram feitas no corpo do projeto a fim de tornar mais claro o detalhamento da pesquisa e para atualizar as expectativas atuais do tamanho da amostra.

Novos pesquisadores incluídos:

- Cleversson Alex Leitão

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

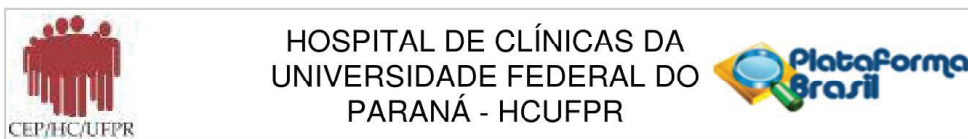
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.464.008

- Gabriel Koech Brati
- Gabriela Maistro
- Igor dos Reis Guimarães
- Giovanna Lemes Leão

Período de pesquisa alterado:

Período da Pesquisa: De março de 2020 até fevereiro de 2024

Tamanho da amostra pretendida: 300 participantes

Ampliação da janela de coleta:

Revisão dos prontuários dos pacientes em acompanhamento no serviço de Pneumologia por bronquiectasias janeiro de 2005 a dezembro de 2023.

Detalhamento das variáveis de interesse:

sexo, idade, tempo de acompanhamento no serviço, etiologia das bronquiectasias, exames laboratoriais (dosagem de imunoglobulinas, Alfa-1 antitripsina, Fator reumatóide, Fator anti-nuclear, anti-Ro, anti-LA, anti-CCP, ANCA, HIV), provas de função pulmonar e tomografias computadorizadas de tórax

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever a população atendida em um serviço de referência.

Objetivo Secundário:

Desenvolver ferramentas para a otimização do atendimento a portadores de bronquiectasias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

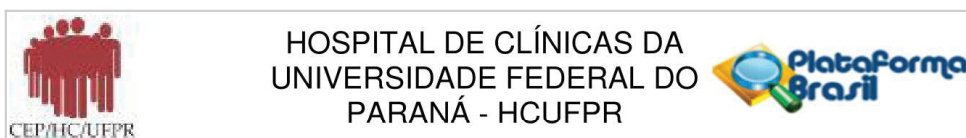
Quebra de sigilo dos participantes e extravio dos arquivos utilizados.

Benefícios:

Melhoria no diagnóstico e no tratamento de portadores de bronquiectasias, uma população atualmente negligenciada pelos serviços de saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.464.008

Esta emenda propõe:

Inclusão de novos pesquisadores;

Prorrogação de Cronograma (até 2024);

Ampliação da janela de coleta de dados (janeiro de 2005 a dezembro de 2023);

Inclusão de variáveis: detalhamento de exames laboratoriais e exames de imagem;

Foram devidamente apresentados:

-Compromisso de equipe assinado por todos os membros da equipe de pesquisa;

-Qualificação do novo membro da equipe de pesquisa juntamente com os demais pesquisadores;

-Versão atualizada do Projeto de Pesquisa;

-Cronograma atualizado no projeto;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_192881_2_E3.pdf	30/04/2022 21:02:06		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 5.464.008

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.pdf	30/04/2022 21:01:12	Júlia Bertelli	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.docx	30/04/2022 21:00:56	Júlia Bertelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	30/04/2022 21:00:07	Júlia Bertelli	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/04/2022 20:59:55	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA.pdf	09/04/2022 16:07:06	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA.docx	09/04/2022 16:06:42	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_PESQUISADORES_L ATTES.pdf	09/04/2022 16:05:27	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	QUALIFICACAO_PESQUISADORES_L ATTES.docx	09/04/2022 16:05:14	Júlia Bertelli	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Compromissos.docx	09/04/2022 16:04:40	Júlia Bertelli	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Compromissos.pdf	09/04/2022 16:02:16	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	Declaracao_Orientador_do_Projeto.doc	16/11/2021 19:59:12	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	Declaracao_Orientador_do_Projeto.pdf	16/11/2021 19:57:40	Júlia Bertelli	Aceito
Outros	Declaracao_da_Ausencia_de_Custos.do cx	22/08/2021 11:05:26	JUAN VITOR MIRANDA	Aceito
Outros	Declaracao_da_Ausencia_de_Custos.pdf	22/08/2021 11:03:26	JUAN VITOR MIRANDA	Aceito
Outros	Carta_Resposta_ao_CEP.pdf	01/04/2020 20:39:44	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	10/02/2020 13:54:27	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	Aceito
Outros	CheckList.pdf	09/02/2020 22:20:51	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.doc	09/02/2020 22:15:14	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia_das_Unidades_e_Servico s Envolvidos.pdf	09/02/2020 16:18:55	Mariane Gonçalves Martynychen Canan	Aceito
TCLE / Termos de	Dispensa_TCLE.pdf	09/02/2020	Mariane Gonçalves	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

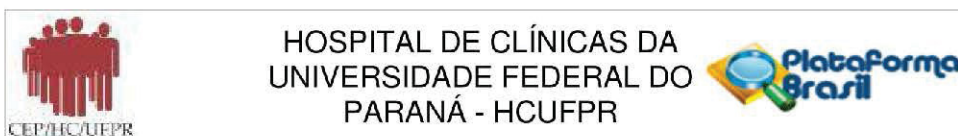
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.464.008

Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	16:16:09	Martynychen Canan	Aceito
--	-------------------	----------	-------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 11 de Junho de 2022

Assinado por:
Niazy Ramos Filho
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br