

Estratégias de tratamento para os erros inatos do metabolismo

Carolina F. M. Souza¹, Claudia R. Cecchin¹, Gustavo H. B. Maegawa¹,
Denise I. Zandoná¹, Ricardo F. Pires¹

Recentes avanços no diagnóstico e tratamento dos erros inatos do metabolismo têm melhorado substancialmente o prognóstico de muitos pacientes com estas condições. Na prática médica é importante o diagnóstico precoce destas patologias, especialmente em um paciente agudamente enfermo, para que um tratamento adequado e rápido seja instituído. Neste artigo, apresentamos várias estratégias terapêuticas para alguns erros inatos do metabolismo, que devem ser utilizadas no sentido de melhorar o seu prognóstico.

Unitermos: Tratamento; doença genética; erros inatos do metabolismo; enzimas.

Treatment strategies for inborn errors of metabolism

Recent advances in the diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism (IEM) have improved substantially the prognosis for many of these conditions. In the clinical practice it is important to recognize this pathology mainly in an acute situation, when the early intervention is essential. In this article, we presented some therapeutic strategies for IEM that should be used to improve their prognosis.

Key-words: Treatment; genetic diseases; inborn errors of metabolism; enzymes.

Revista HCPA 2001(3):387-396

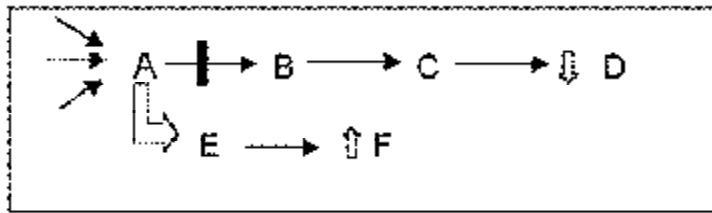
Introdução

O progresso nos últimos anos tem proporcionado um melhor entendimento das bases bioquímicas e moleculares dos erros inatos do metabolismo (EIM) e, com isso, resultado em um melhor arsenal terapêutico para tratar muitas dessas desordens. Mesmo sabendo que para algumas doenças o tratamento ainda é escasso, visto que o gene responsável e o seu produto ainda são desconhecidos, os avanços nos diagnósticos desses distúrbios e a melhor definição do erro metabólico envolvido permite

aos afetados que se ofereça alternativas terapêuticas mais eficazes (1). É importante lembrar que o dano neurológico em algumas situações está diretamente relacionado com o tempo e o período de exposição ao metabólito tóxico. Portanto, a intervenção e o diagnóstico precoces são fundamentais na definição do prognóstico do afetado.

A principal estratégia terapêutica nessas condições é a correção do desequilíbrio metabólico, sendo utilizadas diversas estratégias para tentar evitar as conseqüências funestas do defeito genético em uma rota metabólica

¹ Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dra. Carolina F. M. Souza, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fax: +55-51-3316 8010; e-mail: zecarol@terra.com.br



Normalmente o substrato A é convertido em metabólitos intermediários e finalmente ao produto D. Por um erro inato do metabolismo, a enzima que converte A em B está deficiente provocando acúmulo do A (precursor tóxico), levando a uma rota metabólica alternativa F e redução da formação do produto D.

Figura 1. Estratégias empregadas no tratamento de doenças genéticas

específica (figura 1). Descrevemos a seguir alguns princípios gerais empregados no tratamento do EIM, medidas emergenciais na criança agudamente enferma e o manejo específico de algumas doenças metabólicas.

Princípios gerais no tratamento dos EIM

Ressaltamos aqui a diferença do acúmulo de pequenas moléculas do metabolismo intermediário que provocam um quadro clínico agudo tipo “intoxicação”. Em contraste, o acúmulo de moléculas complexas, como por exemplo esfingolipídios e mucopolissacarídeos, usualmente levam a sintomas crônicos, progressivos independentes de manifestações agudas.

Restrição dietética do substrato

A restrição dietética é uma das principais formas de tratamento para muitas doenças metabólicas, como a fenilcetonúria (PKU), onde há o acúmulo de fenilalanina, a doença do xarope do bordo (MSUD), que apresenta acúmulo de leucina, isoleucina e valina, e a homocistinúria, com acúmulo de homocisteína e metionina. Nestes casos, a deficiência enzimática leva ao excesso de substrato, causando intoxicação aguda ou crônica, com o conseqüente dano neurológico progressivo.

Ingesta de substratos que competem com o substrato tóxico

O principal objetivo é utilizar substratos alimentares ou medicamentosos que exerçam uma competição com o substrato metabólico tóxico que está sendo acumulado no organismo. O principal exemplo, apesar de haver controvérsias quanto à sua eficácia, é o uso do

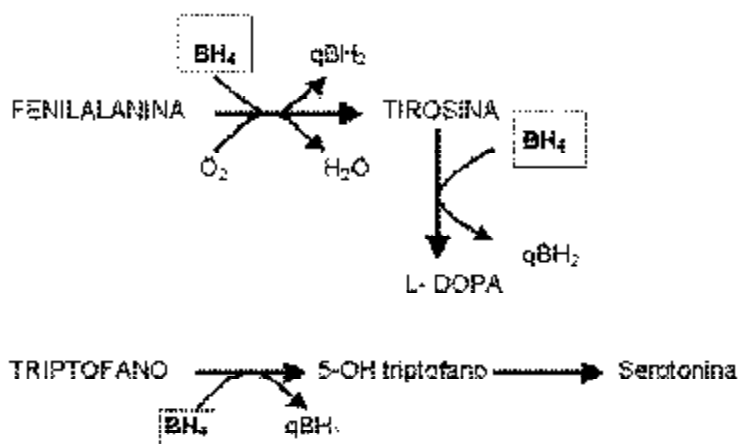
óleo de Lorenzo (glicerol trioleato e glicerol trierúcido) para o tratamento da adrenoleucodistrofia ligada ao X. Aplica-se também o uso de zinco na doença de Wilson e resinas nas hiperlipidemias (1).

Remoção do metabólito tóxico

Nas desordens do ciclo da uréia, uma medida importante é a remoção do metabólito tóxico (amônia) através da utilização de outro substrato (medicamento) que provoca um desvio da rota metabólica. O uso do benzoato de sódio, fenilacetato ou fenilbutirato de sódio leva a um aumento da excreção dos compostos nitrogenados, reduzindo desta forma o acúmulo da amônia. Alguns co-fatores, como por exemplo, a L-carnitina, tem demonstrado seu importante papel no tratamento de algumas acidemias orgânicas e nas doenças que afetam o seu transporte, pois auxilia na remoção celular de alguns metabólitos tóxicos (2,3). Além disso, a hemofiltração venosa contínua, a hemodiálise e a diálise peritoneal podem ser usados como métodos eficazes de remoção forçada do substrato. Embora a diálise peritoneal possa ser considerada um procedimento mais simples, o tempo de remoção de aminoácidos, ácidos orgânicos ou amônia é mais lento.

Reposição do produto deficiente

Em alguns EIM, a manifestação clínica está diretamente relacionada à falta do produto. A reposição deste é exemplificada nas doenças do ciclo da uréia, onde a reposição de arginina ou citrulina pode reverter o quadro de intoxicação por amônia; nas glicogenoses, onde o uso do carboidrato reverte a hipoglicemia, e na deficiência de tetrahydrobiopterina (BH4), onde o uso dos neurotransmissores L-Dopa e 5-OH-



Importância da tetrahydrobiopterina (BH₄) na biossíntese dos neurotransmissores dopamina e serotonina.

Figura 2. Hidroxilação da fenilalanina em tirosina, tirosina em DOPA, e triptofano em 5-hidroxitriptofano.

triptofano melhoram o desenvolvimento neuropsicomotor e reduzem consideravelmente as crises convulsivas e conseqüente deterioração neurológica (4)(figura 2).

Bloqueio na formação do metabólito tóxico

Nos casos de tirosinemia hepatorenal, além do tratamento dietético com restrição da ingestão de tirosina e fenilalanina, a introdução do NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) foi um marco para o avanço do tratamento. Esta droga reduz o acúmulo de fumarilacetoacetato e maleilacetoacetato por inibição da enzima 4-hidroxifenilpiruvato desidrogenase, diminuindo complicações hepáticas, como cirrose e o hepatocarcinoma de manifestação precoce. Na doença de Wilson, caracterizada por manifestações hepáticas e neurológicas associadas à severa hemólise intravascular decorrente de um acúmulo de cobre no fígado e outros órgãos, utiliza-se a penicilamina, que impede o depósito de cobre e aumenta a sua excreção urinária (5).

Estímulo da atividade enzimática residual

As propriedades catalíticas de algumas enzimas dependem da participação de grupos não protéicos, como as vitaminas ou minerais, que agem como cofatores obrigatórios ou coenzimas de muitas rotas metabólicas (tabela 1). Nos pacientes com deficiência de biotinidase,

o tratamento com uso da biotina - cofator fundamental na atividade de quatro carboxilases (acetil-CoA carboxilase, propionil-CoA carboxilase, piruvato carboxilase e 3-metilcrotonil-CoA carboxilase) - leva à uma resposta clínica dramática, revertendo o quadro de convulsões, acidose metabólica e manifestações cutâneas (5). Um outro exemplo é o uso da vitamina B12 nos pacientes com acidemia metilmalônica por deficiência da enzima mitocondrial dependente de cobalamina (metilmalonil-CoA mutase), que resulta em uma importante resposta terapêutica com reversão das manifestações clínicas da acidemia orgânica. Sabe-se também que aproximadamente 50% dos casos de homocistinúria por deficiência da cistationina b-sintase respondem ao uso de grandes quantidades de piridoxina (vitamina B6), aumentando a atividade enzimática, diminuindo o acúmulo de homocisteína sérica, reduzindo eventos isquêmicos e oftalmológicos relacionados à síndrome da homocistinúria (6). O uso das vitaminas (coenzimas) a longo prazo deve ser restrito a pacientes com erros metabólicos sabidamente responsivos a tal tratamento. Enfatiza-se ainda o uso de várias vitaminas associadas para pacientes agudamente enfermos sem o diagnóstico estabelecido (tabela 2). Esta medida está indicada para os casos em que o tempo de investigação diagnóstica será demorado, podendo levar a uma piora do paciente (1).

Tabela 1. Exemplos de EIM responsivos ao uso de cofatores

Doença	Defeito	Cofator	Dose
Acidúria Glutárica tipo I	Glutaril – CoA desidrogenase	Riboflavina ^a	20-40 mg/dia
Acidúria metilmalônica	Metilmalonil CoA mutase	Cobalamina (B12)	1 mg IM/ dia
Acidúria propiônica	Propionil CoA carboxilase	Biotina ^a	5-10 mg/dia
Convulsões dependentes de piridoxina	Rota metabólica do GABA	Piridoxina (B6)	50-100 mg/dia
Doença do Xarope do Bordo	Carboxilases de cadeia ramificada	Tiamina	10-50 mg/dia
Doença do ciclo da uréia	Várias envolvidas no ciclo da uréia	Piridoxina	50-100 mg/dia
Doença da cadeia respiratória	Enzimas mitocondriais	Ubiquinona ^a	100-300 mg/dia
Homocistinúria	Cistationina β- sintase	Piridoxina (B6)	50-100 mg/dia

^a resposta terapêutica reduzida

Reposição enzimática

Alguns EIM se caracterizam pelo acúmulo de substâncias que não são afetadas ou modificadas pela manipulação dietética ou pela intervenção farmacológica tradicional. Este grupo compreende as doenças lisossômicas de depósito (DLD), cuja deficiência enzimática leva ao acúmulo intra-lisossomal de moléculas hidrofóbicas (moléculas complexas) que praticamente não sofrem influência da manipulação ambiental (5).

As principais DLD são as mucopolissacaridoses (MPS I, II, III, IV, VI e VII), as oligossacaridoses (fucosidose, manosidose, sialidose, aspartilglicosaminúria e a doença de Schindler), as mucolipidoses (II, III e IV) e as esfingolipidoses (doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick A e B, doença de Fabry, doença de Farber, gangliosidoses GM1 e GM2, galactosialidose, doença de Krabbe e leucodistrofia metacromática).

A abordagem terapêutica para algumas destas situações é baseada na reposição da enzima não funcionante. Em teoria, preconiza-se a aplicação endovenosa de uma proteína com função enzimática endereçada à célula alvo que deve ser incorporada ao lisossomo, das moléculas complexas acumuladas.

Formas modificadas de enzimas a partir

da tecnologia de recombinação genética apareceram comercialmente no cenário terapêutico a partir do início da década de 90 com o tratamento de reposição enzimática (TRE) para a doença de Gaucher. Atualmente encontram-se em desenvolvimento e estudo o TRE para algumas MPS, para doença de Fabry e para a doença de Niemann-Pick.

O tratamento para doença de Gaucher é baseado no TRE com uma forma recombinante modificada da enzima β-glicosidase (Imiglucerase[®]). A dose preconizada pelo fabricante é de 60 U/Kg de peso corporal a cada 15 dias. A monitorização inclui acompanhamento das medidas do volume do baço e do fígado, níveis de hemoglobina e plaquetas, além do controle de alterações ósseas. A TRE é eficaz e segura, revertendo o quadro clínico da doença (7). Desde 1994, o Serviço de Genética Médica opera em conjunto com a Unidade de Quimioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre um programa de TRE para doença de Gaucher. No programa, encontramos à disposição dos pacientes a confirmação diagnóstica pelo ensaio enzimático, a análise molecular das principais mutações, dosagem de quitotriosidase no plasma, atendimento multidisciplinar além da TRE e aconselhamento genético para a família.

Tabela 2. Coquetel vitamínico recomendado

Vitamina	Dose	Via
Biotina	10 mg/dia	Oral ou IV
Tiamina	200 mg/dia	Oral
Ácido lipóico	100 mg/dia	Oral
L-carnitina	25 mg/kg a cada 6 hs	Oral ou IV
Coenzima Q10	5 mg/kg/dia	Oral
Vitamina B12	1 mg/dia	IM
Vitamina C	100 mg/kg/dia	Oral
Riboflavina	100-300 mg/dia	Oral

Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe.

Uma forma recombinante da enzima α -L-iduronidase já foi usada no tratamento da MPS I. A TRE com α -L-iduronidase foi capaz de regredir a hepatoesplenomegalia, elevar o peso e a estatura, além de aumentar a mobilidade articular dos pacientes estudados (8).

Atualmente, encontra-se em desenvolvimento uma forma recombinante da enzima α -galactosidase A, destinada ao tratamento da doença de Fabry. A TRE com α -galactosidase A foi capaz de degradar o depósito de GL3 dos rins, coração e pele dos pacientes, demonstrando ter potencial para a reversão do quadro clínico (9).

Transplante de órgãos

Os transplantes de medula óssea (TMO), através da transferência de células hematopoiéticas, possibilitam, em alguns casos, o restabelecimento da função enzimática previamente deficiente. São utilizados para as DLDs e adrenoleucodistrofia ligada ao X, porém há poucos casos relatados em que houve sucesso neste procedimento, visto ser bastante agressivo e não reverter o dano neurológico previamente estabelecido. Além disso, as indicações do procedimento são extremamente limitadas e consideram o tipo de patologia, sua evolução e a idade do paciente (1).

O transplante de fígado tem sido realizado com sucesso para inúmeros EIM. No entanto, com exceção da síndrome de Crigler – Najjar, glicogenose tipo VI e falência hepática aguda pela doença de Wilson, as indicações deste procedimento para outros EIM como acidúrias

orgânicas, defeitos do ciclo da uréia, tirosinemia hepatorenal sem envolvimento renal, ainda é bastante controversa e discutida nos grandes centros (5).

Tratamento sintomático

Apesar dos muitos avanços atingidos no tratamento dos EIM, a maioria deles ainda não possui uma terapêutica eficaz capaz de reverter o quadro evolutivo. Nestes casos, devemos considerar a importância do manejo sintomático com objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família. Uma criança ou adulto com EIM deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar que irá tratar de suas complicações, relacionadas ou não ao dano metabólico. Exemplificando, em pacientes com EIM com crises convulsivas é necessário o uso de anticonvulsivante adequado para cada caso. Nas doenças mitocondriais devemos evitar o uso de valproato e barbitúricos, pois estes podem inibir ainda mais a atividade da cadeia respiratória. Em algumas doenças lisossômicas de depósito, em especial as mucopolissacaridoses, é fundamental a investigação e prevenção da apnéia do sono, síndrome do túnel do carpo, instabilidades da coluna cervical, hidrocefalia, hipoacusia, riscos anestésicos, entre outros. Para cada complicação associada à doença base, há um manejo específico, lembrando sempre que os cuidados básicos de saúde como a nutrição, vacinação, higiene, cuidados dentários devem ser os mesmos de uma criança/adolescente e adulto sem um EIM (10).

Manejo em encefalopatias metabólicas agudas

Quando devemos suspeitar de um EIM?

Os sinais e sintomas apresentados por uma criança com EIM são geralmente inespecíficos, mas alguns indícios podem nos conduzir a uma suspeita mais forte, como: a) história de morte neonatal ou infantil sem causa definida, b) consangüinidade entre os pais, c) encefalopatia inexplicável que ocorre em qualquer idade e de uma forma recorrente, d) episódios de hipoglicemia em jejum, acidose metabólica associada ou não à gastroenterite, e) regressão neurológica, f) hepato e/ou esplenomegalia e icterícia colestatia, g) déficit de crescimento e/ou alterações osteoarticulares.

Manejo geral

As principais doenças metabólicas do período neonatal são as acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da uréia, doença do xarope do bordo, defeitos da oxidação dos ácidos graxos e a acidose láctica congênita.

Frente à suspeita clínica de uma criança agudamente enferma com doença metabólica, e na presença de dificuldades alimentares, letargia, vômitos, alterações no tônus, cianose, convulsões, irritabilidade, acidose metabólica, hipoglicemia, alcalose respiratória e coma (13) devemos adotar as seguintes condutas: (a) suporte intensivo, (b) restrição nutricional, (c) remoção de toxinas, (d) monitoramento bioquímico, (e) terapias adicionais.

Suporte intensivo

A maioria dos pacientes com encefalopatia apresenta-se gravemente doente, necessitando muitas vezes de um suporte ventilatório e circulatório. Durante a crise metabólica, os pacientes podem se apresentar com dificuldade de alimentação, aumento da diurese e insuficiência renal (pré-renal). Deste modo, a reposição volêmica e correção hidroeletrólítica faz-se necessária. A cetoacidose, devido ao acúmulo de ácidos orgânicos, provoca a desidratação intracelular, normalmente subestimada. Neste caso, uma re-hidratação impestiva com soluções e alcalinizações pode levar rapidamente à piora do paciente. Quando grave ($\text{pH} < 7,10$, $\text{HCO}_3^- < 10$ mEq/L), a acidose deve ser corrigida lentamente com uso

do bicarbonato, uma vez que a correção agressiva pode provocar edema cerebral, hipernatremia e até hemorragia cerebral. Alguns pacientes com desordens do ciclo da uréia apresentam-se com uma acidemia moderada, que não deve ser corrigida, pois a acidose protege da dissociação da amônia e sua inerente toxicidade. A descompensação metabólica, algumas vezes, está associada a um quadro séptico, para o qual devem ser adotadas medidas como exames culturais, antibióticos etc.

Restrição nutricional

A supressão da produção do metabólico tóxico oriundo do catabolismo endógeno protéico é essencial no tratamento da encefalopatia metabólica. Quando o estado clínico do paciente permite uma nutrição enteral contínua, esta deve ser adotada. A composição da fórmula enteral deve ser glicolipídica. É importante ressaltar que uma dieta totalmente apoteica não deve se estender por mais de 48 horas. Após o controle dos níveis aumentados dos metabólitos tóxicos, proteínas naturais devem ser reintroduzidas gradativamente em quantidades adequadas conforme as necessidades calóricas do paciente. Em certos casos, a intolerância digestiva ou aplicação de uma técnica de remoção de toxinas impedem a administração de dieta enteral. Uma nutrição parenteral hipercalórica deve então ser introduzida durante o tratamento de emergência.

Remoção de toxinas

A ex-sanguíneo transfusão (ES) é, em teoria, inadequada na remoção de metabólitos distribuídos nos líquidos biológicos (14); no entanto, ES feita em grandes volumes é um método efetivo em vários EIM, como a doença do xarope do bordo, a acidemia metilmalônica, a acidemia isovalérica e os distúrbios do ciclo da uréia. O efeito é, entretanto, transitório, o que limita seu uso (15). Portanto, deve ser usada em associação com outros métodos, como a diálise peritoneal (DP), um tratamento de caráter emergencial eficaz em recém-nascidos com vários distúrbios metabólicos e facilmente executável em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Com frequência, seu uso prolongado não é necessário, exceto

nos distúrbios do ciclo da uréia. Em termos de depuração, a DP é bem menos eficaz que a hemodiálise e a hemofiltração, porém tem a vantagem de ser mais simples. Hemodiálise é o método mais eficaz e rápido na remoção de pequenos solutos. Entretanto, sua execução é tecnicamente sofisticada e requer uma equipe especializada (12).

Monitoramento bioquímico

Consiste na dosagem seriada de parâmetros bioquímicos no sangue, urina e dialisados ou ultra-filtrados. Deve-se também monitorar eletrólitos que, uma vez alterados, devem ser prontamente corrigidos. Hemograma e plaquetas devem ser constantemente realizados já que algumas acidemias orgânicas podem ser acompanhadas de neutropenia, trombocitopenia que necessitam de transfusões específicas.

Outras formas de tratamento

A insulino-terapia têm sido usada para suprimir o catabolismo severo e induzir o anabolismo. Fatores de descompensação como desidratação e acidose devem ser corrigidos concomitantemente. Infusões em grandes quantidades (0,2 – 0,3 IU/kg/h) de líquidos em associação à infusão de altas taxas de glicose via parenteral é extremamente útil nestes casos. O monitoramento da glicemia também deve ser freqüente. Pode-se suspender a infusão contínua de insulina com a normalização dos níveis de glicose.

Dependendo do erro inato do metabolismo envolvido, terapias específicas podem ser utilizadas. Como na maioria das situações de encefalopatia metabólica não se conhece a etiologia, utiliza-se inicialmente os cofatores vitamínicos já descritos na tabela 2.

Sabendo que alguns EIM o diagnóstico é possível somente nos períodos de descompensação metabólica, é imprescindível a coleta de urina e sangue antes do início do tratamento, pois isto poderá facilitar a investigação diagnóstica do paciente.

Tratamento em algumas patologias

Acidemias orgânicas

O termo acidemias ou acidúrias orgânicas se aplica a um grupo de distúrbios

caracterizados pela excreção de ácidos orgânicos na urina e causados por deficiência enzimática. Várias acidemias orgânicas resultam de uma desordem no catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada. Elas englobam a doença do xarope do bordo, a acidemia propiônica, a acidemia isovalérica, a acidemia metilmalônica, a glutárica, deficiência da 3-metilcrotonil-CoA carboxilase não-responsiva à biotina, a deficiência da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) liase, entre outras.

Os sintomas clínicos são na maioria das vezes inespecíficos e geralmente levam a um quadro de encefalopatia.

A primeira linha no diagnóstico nas acidemias orgânicas consiste fundamentalmente na análise de ácidos orgânicos na urina através da cromatografia gasosa associada à espectrofotometria de massa (CG/MS). Dependendo da desordem específica, a medida da concentração de aminoácidos no plasma pode auxiliar no diagnóstico.

A conduta inicial em um paciente com suspeita de acidemia orgânica consiste em:

• **Frente à crise de descompensação sem diagnóstico** - 1. ventilação assistida; 2. correção do distúrbio hidro-eletrolítico; 3. retirada da proteína da dieta; 4. coleta de amostras [plasma: 1-2 ml após centrifugação imediata do sangue colhido com heparina. Congelar à -20°C; sangue: 4-6 gotas em papel filtro (Guthrie, Whatmenn 3 MM ou similar); urina: 10-20 ml, congelar imediatamente a -20°C; DNA: 3-10 ml de sangue total em EDTA; líquido: 1 ml e congelar imediatamente -70°C]; 5. administração parenteral de soro fisiológico com glicose; 6. administração parenteral grande quantidade de calorias (glicose 30g/kg/dia, insulina 0,05-0,2 U/kg/h, lipídios 2-4 g/kg/dia, se defeito de oxidação por ácidos graxos for afastado); 7. hemodiálise, diálise peritoneal ou ex-sanguíneo transfusão; 8. uso do coquetel vitamínico parenteral (já mencionado no texto); 9. L-carnitina 100 mg/kg/dia (três doses); 10. L-arginina 2 mmol/kg nas primeiras duas horas e após a 2 mmol/kg/dia

• **Frente à crise de descompensação com diagnóstico definido** - 1. manutenção das medidas de suporte; 2. administração parenteral de grande quantidade de calorias na

Tabela 3. Dieta protéica (proteínas total) e calorias recomendadas para os distúrbios do ciclo da uréia

Idade (anos)	Proteína total(g/kg/dia)	Calorias (kcal/kg/dia)
0 – 1	1,2 – 2,2	120 – 145
1 – 7	1,0 – 1,2	100 – 120
7 – 19	0,7 - 1,4	80 – 110
>19	0,5 – 1,0	35 – 65

forma de carboidratos e lipídios; 3. administração parenteral de soro fisiológico e glicosado; 4. reintrodução parenteral ou por sonda nasogástrica de proteínas (0,5-0,7 g/kg/dia); 5. L-carnitina 100 mg/kg/dia; 6. uso e vitaminas específicas.

• **Tratamento a longo prazo** - 1. restrição proteica com formulas especiais; 2. suplementação de aminoácidos não pertencentes à rota metabólica, vitaminas, sais minerais e carnitina.

• **Caso o diagnóstico não seja esclarecido, recomenda-se** - 1. pele: colher 2 fragmentos (0,5 cm) com técnica cirúrgica e colocar em meio de cultura asséptica; 2. músculo esquelético: obter 200 mg (estudos de DNA, histoquímica, imunocitoquímica e enzimas mitocondriais). Congelar imediatamente a -70° C; 3. rim: colher 100 mg (estudos histoquímicos e enzimáticos). Congelar imediatamente a -70° C.

Distúrbios do ciclo da uréia

O ciclo da uréia é um conjunto de seis reações metabólicas que tem por objetivo eliminar o excesso de amônia que se forma da degradação dos aminoácidos e outros compostos nitrogenados. Consideramos hiperamonemia o valor de amônia plasmática maior que 150 mmol/L durante o período neonatal e maior que 80 mmol/L, posteriormente.

A hiperamonemia se constitui em uma urgência metabólica, sendo que o diagnóstico da patologia deve ser realizado o mais precoce possível. Os pacientes com distúrbios do ciclo da uréia apresentam dificuldades alimentares, vômitos, letargia, irritabilidade, taquipnéia, crises convulsivas, alterações no comportamento, podendo evoluir para

encefalopatia aguda com coma. O coma hiperamonêmico ocorre quando a dosagem sérica de amônia é maior que 300umol/L. Sendo uma emergência médica, deve-se instaurar tratamento imediato com a finalidade de prevenir dano cerebral irreversível.

Tratamento das manifestações agudas das doenças do ciclo da uréia

Estabelecer uma via aérea para ventilação mecânica. A hiperamonemia geralmente está associada à alcalose respiratória.

• **Acesso venoso** - administrar líquidos suficientes para manter o equilíbrio hemodinâmico adequado, monitorizando a possibilidade de edema cerebral. O aporte calórico necessário deve ser em forma de solução glicosada (10 – 15%) para limitar o catabolismo endógeno;

• **Diminuir a absorção intestinal de amônia** - a utilização de lactulose por via oral ou na forma de enema, junto com antibióticos (neomicina) reduz a absorção de amônia na luz intestinal;

• **Administração de L-arginina e carnitina** - se possível, por via intravenosa e na dose de 250-500 mg/kg/dia e 22 mg/kg/dia, respectivamente, mesmo sem o conhecimento do defeito enzimático;

• **Administração de benzoato sódico e fenilbutirato sódico** - podem ser administrados na dose de 250-500mg/kg/dia e 250/mg/kg/dia, respectivamente;

• **Utilização de métodos de diálise** - quando as medidas anteriores não forem satisfatórias, utilizam-se os métodos de diálise (hemofiltração, hemodiálise, diálise peritoneal);

• **Reintrodução das proteínas** - após a redução das concentrações da amônia plasmática (inferior a 100umol/L) podemos reintroduzir as proteínas (0,5g/Kg/dia) e avaliar

sua aceitação, monitorizando os níveis plasmáticos de amônia.

Tratamento a longo prazo

- Aporte protéico tolerado varia para cada paciente. Deve-se evitar elevações da amônia plasmática acima de 50 μ mol/L. Em resumo, deve-se prevenir o catabolismo protéico excessivo e introduzir um aporte calórico adequado. No entanto, deve-se administrar quantidade suficiente de proteína para permitir o crescimento adequado (tabela 3);
- todos os pacientes com déficit enzimático do ciclo da uréia, exceto aqueles que têm déficit de arginase, necessitam um suplemento de arginina para manter os níveis plasmáticos do aminoácido essencial entre 50 e 150 μ mol/L;
- vias alternativas para a excreção de nitrogênio: O objetivo consiste na excreção de nitrogênio em uma via diferente do ciclo da uréia. Os fármacos utilizados são o benzoato de sódio e o fenilbutirato de sódio. O benzoato de sódio se conjuga com a glicina formando hipurato e excretando 1 mol de nitrogênio para cada mol de benzoato administrado. A dose usual é de 200-300mg/kg/dia, podendo se administrar em situações agudas até 500-700mg/kg/dia. Os principais efeitos secundários são náuseas, vômitos e irritabilidade. O fenilbutirato se combina com a glutamina formando fenilacetilglutamina, eliminando 2 mol de nitrogênio para cada mol de fenilbutirato. A dose usual é de 200-600mg/kg/dia. Os principais efeitos secundários são hipopotassemia e alcalose metabólica. O prognóstico irá depender da idade do paciente no início do tratamento e da resposta terapêutica.

Conclusão

O progresso no tratamento dos EIM tem sido mais lento do que os avanços no conhecimento das bases bioquímicas e moleculares. Nessas patologias, vários passos já foram dados no sentido de atuar sobre a intoxicação aguda ou crônica de metabólitos, seja através de remoção agressiva (diálise) ou manipulação de fórmulas especiais com restrições dietéticas.

A intervenção precoce é crucial no sentido de evitar seqüelas neurológicas, sendo importante também um laboratório de referência, pois há a necessidade periódica de dosagens de alguns marcadores bioquímicos nos casos suspeitos.

Além disso, o tratamento multidisciplinar envolvendo o médico geneticista, pediatra, intensivista, neuropediatra, nutricionista entre outros, contribui para um melhor manejo do paciente suprimindo todas as suas necessidades e melhorando sua qualidade de vida a longo prazo.

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre possui todas as condições necessárias para o atendimento de pacientes portadores de doenças genéticas metabólicas, sendo um centro de referência para o Brasil e a América Latina.

Referências

1. Walter JH, Wraith JE. Treatment: Present Status and New Trends. In: Fernandes J, Saudubray JM Van den Berghe G, editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 3th ed. Springer; 2000. p. 75-84.
2. Burton BK. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: a Guide to Diagnosis. Pediatrics 1998; 102(6):E69.
3. Leonard JV, Morris AAM. Inborn of metabolism around time of birth. Lancet 2000;356:583-7.
4. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatrics. 2nd ed. Schattauer: Ed German Milupa; 1999.
5. Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
6. Souza CFM, Giugliani R. Tratamento dos erros inatos do metabolismo. In: Carakushansky G, editor. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 211-4.
7. Barton NW, Brady RO, Dambrosie JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. New Engl J Med 1991;324:1464-70.
8. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement

- therapy in mucopolysaccharidosis I. *New Engl J Med* 2001;344:182-8.
9. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human (alpha)-galactosidase A replacement therapy in Fabry disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
 10. Schwartz IV, Matte U, Leistner S, Giugliani R. Mucopolissacaridoses. In: Carakushansky G, editor. *Doenças genéticas em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 180-5.
 11. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los transtornos del ciclo de la urea. I Congreso Nacional Errores Congênicos del Metabolismo de LA A.E.P. Saragoza 31 Mayo al 1º Junio, 1996.
 12. Baulny HO, Saudubray JM. Emergency treatments. In: Fernandes J, Saudubray JM Van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 3th ed.. Springer; 2000. p. 75-84.
 13. Donn SM, Swartz RD, Thoene JG. Comparison of exchange transfusion, peritoneal dialysis, and hemodialysis for th treatment of hyperammonemia in an anuric newborn infant. *J Pediatr* 1979;95:67-70.
 14. Saudubray JM, Ogier H, Charpentier C, et al. Hudson memorial lecture. Neonatal management of organic acidurias. *Clinical update*. *J Inherit Metab Dis* 1984;7(Suppl 1):2-9.
 15. Seashore MR. The organic acidemias: An overview. <http://www.geneclinics>. 2001.