

RESPONSIVIDADE À TETRAHIDROBIOPTERINA EM PACIENTES BRASILEIROS COM DEFICIÊNCIA DE FENILALANINA HIDROXILASE

Luciana Giugliani¹ ; Roberto Giugliani²

¹ Programa de Pós-Graduação na Saúde da Criança e do Adolescente, UFRGS, Porto Alegre, Brasil (email: lugiugliani@hotmail.com)

² Serviço de Genética Médica, HCPA, Porto Alegre, Brasil (orientador)

Resumo:

A hiperfenilalaninemia por deficiência de fenilalanina hidroxilase (HPA-PAH) é uma doença genética tratável, na qual, em razão da ausência e/ou defeito da PAH, o organismo não consegue metabolizar de maneira adequada o aminoácido fenilalanina (Phe). O tratamento dietético constitui-se no padrão-áureo para o tratamento desta doença, mas apresenta vários inconvenientes, tal como a restrição da ingestão de alimentos como carne, leite e derivados, os quais acabam afetando a adesão do paciente. Estudos já realizados em diversas populações têm sugerido que pacientes com HPA-PAH podem ter os seus níveis de Phe melhor controlados mediante a administração oral de BH₄. Este estudo foi realizado em pacientes com HPA-PAH em tratamento dietético no Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ATDM-SGM/HCPA, Brasil), com o objetivo de identificar indivíduos responsivos ao BH₄ em uma amostra de pacientes brasileiros com fenilacetônúria. O delineamento do presente trabalho foi um estudo intervencional, transversal, envolvendo uma série de casos. Foram utilizados dois critérios para definir a presença de responsividade ao BH₄: Critério 1: redução $\geq 30\%$ de Phe após 8h da administração do medicamento; Critério 2: redução $\geq 30\%$ de Phe após 24h da administração do medicamento. Dezoito pacientes foram incluídos no estudo, com mediana de idade de 14 anos, sendo 66,7% do sexo masculino. Três pacientes (forma clássica: 1, forma atípica: 2) e cinco (forma clássica: 2, forma atípica: 2 e forma não-definida: 1) pacientes foram considerados responsivos ao BH₄ conforme critérios 1 e 2, respectivamente. Nossos achados estão de acordo com a literatura, e indicaram que um número considerável de pacientes brasileiros com HPA-PAH poderá ser beneficiado com a administração oral de BH₄.

Palavras-chave: Fenilacetônúria; PKU; BH₄; Responsividade ao BH₄; Fenilalanina.

Introdução: A Hiperfenilalaninemia por deficiência de fenilalanina hidroxilase (HPA-PAH) é um erro inato do metabolismo no qual ocorre aumento dos níveis séricos de fenilalanina (Phe) (SCRIVER et al., 2001; COELHO et al., 1997). Sabe-se que níveis elevados de Phe são tóxicos ao sistema nervoso central, podendo ocasionar retardo mental e distúrbios de comportamento (MARTINS et al., 2006). O tratamento clássico para essa doença é uma dieta com baixo teor de Phe (basicamente, com baixo teor de proteínas), que deve ser seguida indefinidamente (LYON et al., 2006). Porém, a adesão ao tratamento diminui na medida em que o paciente cresce, sendo a baixa adesão ao tratamento um problema a ser enfrentado no atendimento de adolescentes e adultos (NYHAN & OZAND, 1998 ; PLANA et al., 2006).

Para a enzima PAH funcionar, ela necessita contar com a participação do cofator BH₄, sintetizado no próprio organismo. Inúmeros estudos internacionais têm indicado redução nos níveis séricos de Phe nos pacientes com HPA-PAH após administração oral do BH₄ (BLAU et al., 2009; TREFZ et al., 2009). Nenhum estudo sobre esse tema, no entanto, foi até hoje realizado no Brasil. Por isso, acredita-se ser de grande relevância identificar a proporção de pacientes com HPA-PAH sensíveis ao BH₄ em nosso meio.

Nesse sentido, esse trabalho apresenta um estudo intervencional, inédito no Brasil, com o objetivo de identificar indivíduos responsivos à administração de BH₄ por via oral. Esse estudo foi realizado em pacientes com HPA-PAH em tratamento no Ambulatório de Tratamento de Distúrbios Metabólicos do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínica de Porto Alegre (ATDM-SGM/HCPA).

Metodologia: Para um paciente ser incluído no estudo, era necessário ter diagnóstico de HPA-PAH e idade igual ou superior a 7 anos, estar em tratamento dietético e apresentar nível de Phe igual ou superior a 6 mg/dL em todas as medidas realizadas no ano anterior à inclusão no estudo. No dia anterior à sobrecarga de BH₄ (Dia 1), os pacientes foram submetidos a três coletas de sangue para mensuração dos níveis de Phe. No Dia 2, os pacientes receberam dose única de 20mg/Kg de BH₄ (BLAU, 2008). As coletas de sangue foram, então, realizadas nos pontos de hora: 0, 4 e 8h (Dia 2) e 24h (Dias 3) após a ingestão do medicamento. Os níveis de Phe foram determinados através da espectrometria de massa *in tandem*. Foram utilizados dois critérios para definir a presença de responsividade ao BH₄: Critério 1: redução $\geq 30\%$ de Phe após 8h da administração do medicamento (BLAU et al.2009); Critério 2: redução $\geq 30\%$ de Phe após 24h da administração do medicamento (BLAU, 2008).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HCPA sob o número 07-553. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado aos pacientes do ATDM-SGM/HCPA que preencheram os critérios de inclusão e que não apresentaram critérios de exclusão.

Resultados e discussão: Dezoito pacientes foram incluídos no estudo, com mediana de idade de 14 anos, sendo 66,7% do sexo masculino. Onze pacientes apresentavam a forma clássica da doença e três a forma atípica. Três pacientes (forma clássica: 1, forma atípica: 2) e cinco (forma clássica: 2, forma atípica: 2 e forma não-definida: 1) pacientes foram considerados responsivos ao BH₄ conforme critérios 1 e 2, respectivamente. Os níveis de Phe plasmáticos do dia anterior ao teste de sobrecarga não demonstraram variação nos pontos de hora ($p=0,523$). Entretanto, quando comparamos os níveis de Phe nos pontos de hora do dia pré e pós BH₄, encontrou-se variação significativa entre eles ($p=0,006$), estando de acordo com a literatura (BLAU et al., 2009). Os dados de genótipo e de variabilidade intrafamiliar, embora limitados pelo pequeno tamanho amostral ($n=6$), estão de acordo com o caráter multifatorial da responsividade ao BH₄.

Conclusão: Nossos achados estão de acordo com a literatura, e indicaram que um número considerável de pacientes brasileiros com HPA-PAH poderá ser beneficiado com a administração oral de BH₄. Assim sendo, acreditamos que em um futuro muito próximo, como já está acontecendo em alguns países, o tratamento com o BH₄ pode vir a aliviar uma parte considerável de pacientes com HPA-PAH que sofrem com as restrições dietéticas. Isso, certamente, significará uma melhora significativa da qualidade de vida desses pacientes, assim como uma contribuição importante para a assistência dos mesmos, podendo gerar uma melhor adesão ao tratamento (MUNTAU et al, 2006).

Agradecimentos: Os autores agradecem à Merck Serono pela doação do medicamento Kuvan®, utilizada no estudo. Agradecemos também ao Juarez Huve, Cristina Netto, Carolina Fischinger M. de Souza, Lilia Farret Refosco, a Casa de Apoio do HCPA e à toda equipe do Serviço de Genética Médica do HCPA pelo apoio e colaboração sobre esse estudo. Este trabalho foi apoiado pelo FIPE / HCPA (projeto n° 07-553) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências:

BLAU, N. et al. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab*;96(4):158-63, 2009

BLAU, N. Defining tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in PKU. *J Inherit Metab Dis*;31(1):2-3, 2008

COELHO, JC. et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr*;156(8):650-4, 1997

LYON, G.; KOLODNY, E.; PASTORES, G. M. *Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children*, 3° ed, p. 131 – 134, 2006

MARTINS, A. M. et al. *Protocolo Brasileiro de Dietas: erros inatos do metabolismo*, 1° ed., São Paulo, p. 13 – 29, 2006

MUNTAU, A, GERSTING S., Treatment of patients with tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, in: N. Blau (Ed.), *PKU and BH4: Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin*, SPS Verlagsgesellschaft, Heilbronn, p. 401-433, 2006

NYHAN, W.; OZAND, P. Phenylketonuria. In: *Atlas of Metabolic Diseases*, 1° ed., London, p. 109 – 116, 1998

PLANA, J. C. et al. Hiperfenilalaninemia. In: SANJURJO, P.; BALDELLON, A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias*, 2° ed., Majadahonda (Madrid), 2006

SCRIVER, C. R. et al. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8° ed., New York, 2001.

TREFZ, FK. et al. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* ;154(5):700-7, 2009