



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE



TRABALHO DE CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA

JOKASTA SOUSA ROCHA

**ACIDEMIA PROPIÔNICA:
O MANEJO NUTRICIONAL DESAFIADOR NOS PRIMEIROS 18 MESES DE VIDA
DE UMA CRIANÇA**

Uberlândia

2020

JOKASTA SOUSA ROCHA

**ACIDEMIA PROPIÔNICA:
O MANEJO NUTRICIONAL DESAFIADOR NOS PRIMEIROS 18 MESES DE VIDA
DE UMA CRIANÇA**

Trabalho de Conclusão da Residência apresentado na forma de Relato de Caso Clínico, a ser publicado em periódico, a fim de compartilhar o manejo nutricional nos primeiros dezoito meses de vida de uma criança com doença ultrarrara.

Orientador: Me. Renata Paniago
Andrade de Lúcia

Coorientador: Me. Luiz Roberto da Silva

Uberlândia

2020

RESUMO

Os erros congênitos raros, chamados Erros Inatos do Metabolismo, incluem as acidopatias orgânicas, como a Acidemia Propiônica (AP), caracterizada por metabolismo mitocondrial defeituoso ocasionado pela ausência da enzima propionil-CoA carboxilase. O resultado é acúmulo de metabólitos tóxicos, como amônia, resultantes de aminoácidos propiogênicos. O diagnóstico é predominantemente clínico, associado a descompensação metabólica aguda que frequentemente é grave, com risco de vida, portanto, o tratamento deve ser imediato e agressivo. Posteriormente, qualquer evento que propicie o catabolismo, pode desencadear uma nova descompensação aguda. O manejo nutricional é difícil, requer cautela, é constituído de restrição de aminoácidos propiogênicos e a via alternativa de alimentação se torna a realidade de muitos indivíduos com AP. A literatura enfatiza que o tratamento nutricional é fundamental para o controle da doença, tendo os profissionais nutricionistas que ser qualificados para o acompanhamento destes indivíduos. A dietoterapia é fundamental no tratamento da AP, portanto compreendê-la proporciona um aporte metabólico adequado e melhor qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-chave: Acidemia Propiônica. Erros Inatos do Metabolismo. Terapia Nutricional.

SUMÁRIO

1 ARTIGO	05
1.1 Introdução	05
1.2 Caso Clínico	06
1.3 Discussão	09
1.4 Referências.....	12

Acidemia propiônica: desafio do manejo nutricional nos primeiros 18 meses de vida de uma criança.

Jokasta Sousa Rocha¹; Luiz Roberto da Silva¹; Renata Paniago Andrade de Lúcia¹

¹Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

1.1 INTRODUÇÃO

A Acidemia Propiônica (AP) é uma desordem metabólica, de herança autossômica recessiva, resultante da ausência da enzima mitocondrial propionil-CoA carboxilase (PCC) que catalisa os aminoácidos essenciais: metionina, valina, treonina e isoleucina (FRASER; VENDITTI, 2016; HAIJES et al., 2019). Na maioria dos casos, os sintomas manifestam-se nas primeiras horas ou semanas de vida do neonato, tais como: sonolência, recusa alimentar, vômitos, fadiga e desidratação. O principal achado é a acidose metabólica com *ânion gap* elevado no sangue, além de hiperamonemia, baixos níveis de bicarbonato, cetonúria, acidose láctica, hipoglicemia e citopenia. Tal descompensação metabólica, apresenta risco de vida e, se não tratada, culmina em coma e morte (FRASER; VENDITTI, 2016; HAIJES et al., 2019).

A AP não tem cura e o tratamento consiste em restrição dietética de proteína natural, suplementação de carnitina e biotina, uso de fórmulas metabólicas isentas de aminoácidos propiogênicos e ciclos de antibiótico não absorvível ou outras drogas para modular a amônia oriunda da microbiota intestinal (FRASER; VENDITTI, 2016). No entanto, situações com maior demanda de energia, tais como, estresse metabólico induzido por infecção, febre, anorexia, jejum, cirurgia, medicamentos, vômito, alta ingestão de proteína completa intacta, dentre outros, podem gerar nova descompensação aguda semelhante à neonatal (FRASER; VENDITTI, 2016; HAIJES et al., 2019).

Por isso, nutricionistas experientes em controle metabólico são fortemente recomendados para o tratamento de acidopatias orgânicas, pois o manejo nutricional da AP deve ser rigoroso, considerando que a descompensação metabólica pode ser rápida, grave e de difícil controle (FRASER; VENDITTI, 2016). Para nosso conhecimento, não há literatura científica que enfatize os desafios da atuação de um

nutricionista ao conduzir casos de acidemias orgânicas. Assim, nosso objetivo foi relatar um caso de AP com ênfase no manejo nutricional.

1.2 CASO CLÍNICO

Criança, sexo feminino, nasceu por cesariana, com idade gestacional de 38 semanas e 5 dias com Apgar 8 e 9. Pesou 3.100g, mediu 47cm de comprimento e 35cm de circunferência occipitofrontal. Com 55 horas de vida foi encaminhada do alojamento conjunto para a Unidade Neonatal, por apresentar desconforto respiratório e perda ponderal excessiva (8%). Vinte e uma horas depois, houve piora dos sintomas iniciais, além de hipoatividade importante e hipotonia global, sendo transferida para a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Os exames laboratoriais evidenciaram acidose metabólica grave, com bicarbonato igual a 3,9 mEq/L, *ânion gap* muito elevado e cetonúria, requerendo três correções de bicarbonato para estabilização clínica. O quadro clínico foi assim fortemente sugestivo de Erro Inato do Metabolismo (EIM) indicando coleta de sangue e urina para triagem no serviço de genética de referência nacional. Enquanto aguardava-se o resultado dos exames, associou-se ao tratamento antibióticos, biotina, benzoato de sódio, carnitina, arginina e coenzima Q10.

Após estabilização, tentou-se introduzir dieta enteral com fórmula infantil de partida e monitoramento clínico-laboratorial para verificar recorrência do quadro inicial. No sexto dia de vida, observou-se piora neurológica, acidose metabólica, perda de reflexos transitórios do recém-nascido e estado de coma, necessitando intubação orotraqueal e ventilação mecânica.

No sétimo dia, a dieta enteral foi suspensa devido à hiperamonemia (815 $\mu\text{mol/L}$ – Fig. 1), sendo indicado diálise peritoneal, não disponível na Unidade Hospitalar onde se encontrava, optando-se por três ciclos de exsanguineotransfusões associadas à nutrição parenteral sem aminoácidos.

O diagnóstico de Acidemia Propiônica foi estabelecido aos 19 dias de vida da criança com base nas seguintes alterações bioquímicas: aumento acentuado dos ácidos láctico, 3-hidroxi-propionico, 3-hidroxi-butírico, 3-hidroxi-valérico, propionilglicina, tigililglicina e metilcitrato; aumento de propionilcarnitina (C3) e das

razões propionilcarnitina/acetilcarnitina (C3/C2) e propionilcarnitina/carnitina livre, enquanto a análise de aminoácidos mostrou perfil sem alterações significativas.

A equipe multidisciplinar optou por iniciar nutrição parenteral parcial, com aporte calórico e proteico, além de leite de Banco de Leite Humano (BLH) pasteurizado por sonda orogástrica e via oral, iniciado em 10ml a cada horário de dieta, totalizando-se 0,93g/kg/dia de proteína natural (Fig. 1). Com redução progressiva dos níveis de amônia e melhora da acidose, a proteína natural foi gradualmente evoluída através da oferta de leite humano pasteurizado do BLH e a criança recebeu alta aos 48 dias após o nascimento, recebendo 1,52g/kg/dia de proteína natural, com uso associado de benzoato de sódio, carnitina e biotina.

No seguimento ambulatorial, a quantidade de proteína e coadjuvantes acima citados foram mensalmente ajustados de acordo com o monitoramento da amônia e ganho de peso. Para adequação proteico-calórica ideal, a paciente recebia dois tipos diferentes de mamadeiras, intituladas A e B, com composições diferentes da quantidade de fórmula infantil de partida e módulos de carboidrato e lipídeo. Neste período, o principal desafio do manejo nutricional pautava-se indisponibilidade da fórmula isenta de aminoácidos propiogênicos. A família entrou com processo judicial para aquisição da fórmula metabólica logo após o diagnóstico, no entanto, a criança começou a recebê-la somente aos seis meses de vida, utilizando-a na proporção de 60/40% (proteína natural *versus* modificada).

A introdução de alimentos sólidos também foi um desafio. Aos seis meses, o bebê estava com leve atraso do desenvolvimento infantil, não conseguia sustentar os braços e não se sentava sem apoio. Portanto, aos sete meses, orientou-se purês de frutas e papas de legumes com arroz. Pela aceitação da dieta estar inferior as necessidades nutricionais, foi introduzido o ovo de galinha, o qual era indicado apenas algumas vezes por semana, na quantidade de 10-15% de uma porção.

Após o início da nova rotina alimentar, a menina apresentou infecções respiratórias com baixa aceitação da dieta, desidratação, vômitos e perda de peso, recebendo tratamento domiciliar. Todavia, aos 11 meses, teve sua segunda internação em razão de uma pneumonia. A conduta nutricional seguiu as recomendações vigentes para a fase aguda e assim, manteve os níveis de amônia próximos ao limite máximo do valor de referência. Nesta ocasião, o profissional de

fonaudiologia avaliou a criança e identificou alteração em órgãos fonoarticulatórios com atraso em reflexos orais, indicando uma sonda nasogástrica (SNG), que permaneceu quando o bebê foi para casa.

Ao completar um ano de vida, equipe e família optaram pela sonda de gastrostomia (GTT), tanto pela alteração fonoaudiológica, bem como outros fatores: consumo alimentar por via oral frequentemente abaixo das necessidades estimadas, dificuldade de ingerir a fórmula especializada e o benzoato de sódio, risco de desidratação por frequentes crises respiratórias e boa tolerância da SNG. A GTT possibilitou ainda maior fracionamento da dieta com nutrição noturna e a alimentação por via oral foi mantida conforme aceitação, em consistência pastosa. Tentou-se, sem sucesso, introduzir o feijão na dieta em pequena quantidade, e para adequação proteica, a nutricionista reduziu a frequência do ovo de galinha. O tipo de fórmula láctea também foi modificado por motivo de melhor palatabilidade.

Durante sua primeira viagem de férias em família, 15 dias após as orientações nutricionais, a criança teve nova descompensação metabólica por pneumonia, sendo imediatamente transferida para o hospital de sua cidade de origem. O bebê foi admitido na UTI pediátrica com quadro de acidose metabólica grave, choque séptico e hipoglicemia. Necessitou de ventilação mecânica, hemotransfusão e diálise peritoneal. Apresentou neutropenia grave e plaquetopenia com melhora lenta.

A internação teve ainda um fato inédito: uma lesão descamativa em face e tronco, hiperocrômica, eritematosa, com formação de bolhas e de fácil desprendimento cutâneo (Fig. 2). A equipe de dermatologia sugeriu como hipótese diagnóstica, acrodermatite enteropática ou deficiência de isoleucina. Porém, o exame para análise de aminoácidos no plasma não estava disponível no hospital. Com o tratamento para o quadro infeccioso associado a suplementação de zinco e reintrodução da dieta por GTT na proporção 70/30% de proteína natural e modificada, respectivamente, houve melhora significativa das lesões em menos de uma semana.

O manejo da oferta proteica foi lento durante toda a internação, com três momentos de exclusão total, sendo um destes, uma retirada de precaução: a hiperamonemia indicada em exame, não condizia com o quadro clínico da criança. A equipe multiprofissional presumiu que a coleta do material se deu de maneira inadequada, mas, optou por retirada total de proteína associada com maior aporte

calórico, até o resultado de novo exame, o qual apresentou-se bem próximo ao normal. A internação teve duração total de um mês.

Uma nova descompensação metabólica foi identificada aos 17 meses, quando a criança deu entrada na emergência com vômitos e sonolência excessiva. A acidose metabólica grave ($\text{HCO}_3 = 4,3 \text{ mEq/L}$) foi rapidamente corrigida, associada a oferta proteica estabelecida para fase aguda e a criança recebeu alta cinco dias depois. Durante seus 18 meses aqui relatados, o desenvolvimento pondero-estatural acompanhou as faixas adequadas para a idade das curvas de crescimento, com oferta alimentar predominantemente hipercalórica. Em todo o período também não apresentou constipação e até a conclusão deste relato de caso, a família aguardava uma nova decisão judicial para a aquisição da fórmula especializada.

1.3 Discussão

A AP é um distúrbio metabólico ultrarraro causado por um defeito da enzima mitocondrial PCC, que leva a um acúmulo de metabólitos tóxicos, incluindo a amônia (JURECKI; UEDA; FRAZIER, 2019). O acompanhamento nutricional é essencial, mas deve ser feito por nutricionistas especializados em metabolismo (FRASER; VENDITTI, 2016). Ainda assim, estes profissionais podem encontrar muitos desafios no manejo de seus pacientes, que podem começar desde o período neonatal, fase comum de diagnóstico.

O aleitamento materno pode ser um dos desafios iniciais: é possível para a maioria dos EIM, mas requer cautela com monitoramento clínico e bioquímico rigoroso (PICHLER et al, 2017). O leite humano ordenhado é uma fonte de proteína natural (1g a cada 100mL) (USDA, 2019) e, por isso, o volume ofertado pode ser controlado através da ordenha. No caso em questão, a mãe teve produção insuficiente de leite devido às circunstâncias pós-nascimento, no entanto, mostramos que a criança pôde se beneficiar do alimento durante a internação, através do BLH.

O cálculo dos aminoácidos propiogênicos é orientado, a fim de evitar deficiências. A longo prazo, a deficiência dos aminoácidos restritos e as dificuldades alimentares associadas, podem comprometer o crescimento pondero-estatural e piorar o desfecho clínico, pelos distúrbios alimentares gerados e, pela combinação de

complicações, como a cardiomiopatia (FRASER; VENDITTI, 2016; HAIJES et al., 2019). No entanto, a estimativa também é um desafio: a Tabela de Composição dos Alimentos Brasileira, tem pequena lista de alimentos com análise de aminoácidos (UNICAMP, 2011). Mesmo tabelas internacionais, como a “*FoodData Central*” (USDA, 2019), não possuem boa parte dos alimentos da cultura alimentar brasileira.

Outro ponto associado à proteína é o uso da fórmula metabólica, isenta de aminoácidos precursores de propionato. Apesar de indicada em casos de intolerância à dieta com 100% de proteína natural, seu uso prolongado está associado a alteração do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada, pelo alto teor de leucina presente nestas fórmulas. A deficiência de isoleucina então gerada, pode ocasionar a acrodermatite dismetabólica, termo sugerido atualmente, quando observada em distúrbios metabólicos, não envolvendo deficiência de zinco (TABANLI OĞLU; ERSOY-EVANS; KARADUMAN, 2009).

Tanto o cálculo das necessidades calóricas quanto proteicas é frequentemente ajustado, seja pelo crescimento ou descompensações metabólicas. Na fase aguda, a Diretriz de Manejo Nutricional da AP (JURECKI; UEDA; FRAZIER, 2019), orienta que o jejum não deve ser superior a 48 horas e o suporte nutricional enteral é uma opção quando houver anorexia. Este caso corroborou ainda com a estatística global da AP, que demonstra que 60% dos indivíduos associam a via alternativa de alimentação, com possibilidade de administração de forma contínua no período noturno a fim de evitar o catabolismo (JURECKI; UEDA; FRAZIER, 2019; DALY et al., 2017; HAIJES et al., 2019).

Um outro obstáculo na prática clínica pode ser o resultado dos exames, os quais o nutricionista e equipe médica devem estar atentos. A amônia sérica deve ser coletada e analisada em até 1h, uma vez que reações químicas podem continuar a produzir este metabólito. Um novo protocolo para preservação de amostras foi descrito e sua implementação parece ser acessível (GIFFORD et al, 2018).

Nosso relato, corrobora com a literatura científica sobre a necessidade de manejo nutricional rigoroso, com nutricionistas especializados. Em países em desenvolvimento como o Brasil, destacamos ainda a indisponibilidade de alguns recursos, como as tabelas de alimentos com análises de aminoácidos e a burocracia para a aquisição de outros, como a fórmula metabólica. O profissional de saúde deve

estar atento a estes pontos aqui elucidados, para que busque alternativas adaptadas à sua realidade.

Figura 1- Evolução da amônia sérica e proteína total em 18 meses de vida da criança

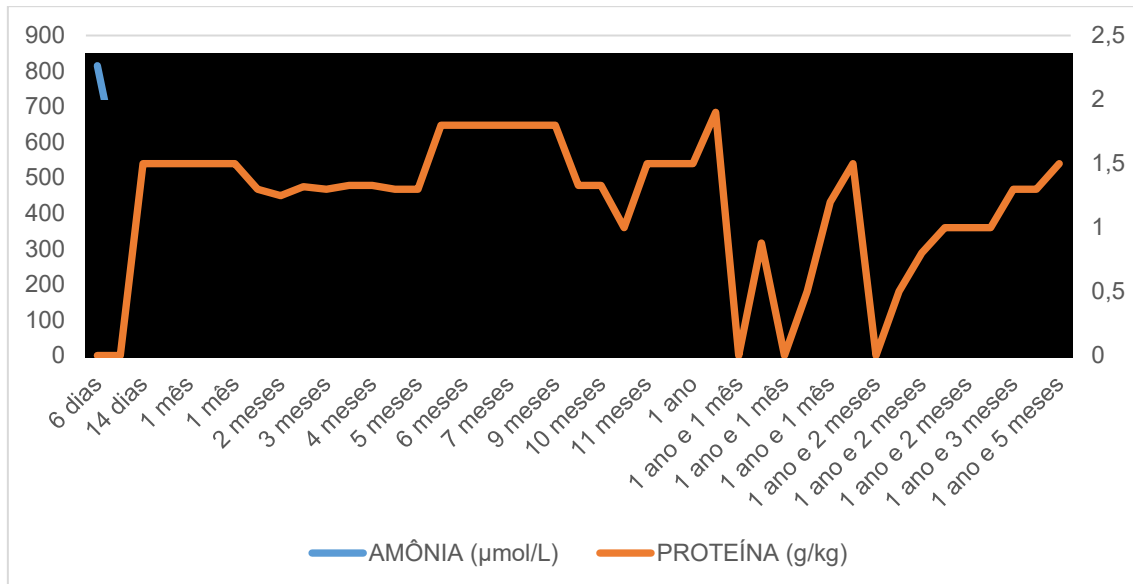


Figura 2 - Lesões cutâneas em criança com Acidemia Propiônica

REFERÊNCIAS

DALY, A.; PINTO, A.; EVANS, S.; et al. Dietary practices in propionic acidemia: A European survey. **Molecular Genetics and Metabolism Reports**, Nova Iorque, v. 13, n. October, p. 83–89, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.09.002>.

FRASER, J. L.; VENDITTI, C. P. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. **Curr Opin Pediatr**, Filadélfia, v. 28, n. 6, p. 682–693, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000422>.

GIFFORD, Jessica L. et al. Stabilizing specimens for routine ammonia testing in the clinical laboratory. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 478, p.37-43, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.022>.

HAIJES, H. A.; JANS, J. J. M.; TAS, S. Y.; VERHOEVEN-DUIF, N. M.; HASSELT, P. M. VAN. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, Lancaster, v.42, n. 5, p. 730–744, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12129>.

JURECKI, E.; UEDA, K.; FRAZIER, D.; et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. **Molecular Genetics and Metabolism**, Orlando, v. 126, n. 4, p. 341–354, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.007>.

PICHLER, K. et al. Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria – a 10-year single-center experience. **Journal Of Perinatal Medicine**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.1-8, 1 jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2016-0205>.

TABANLıOđLU, D.; ERSOY-EVANS, S.; KARADUMAN, A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is

Proposed as a Better Term. **Pediatric Dermatology**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.150-154, mar. 2009. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00803.x>.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos** - TACO. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Disponível em: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>>. Acesso em: 30 jan. 2020. 12

USDA. United States Department of Agriculture. **FoodData Central**. Food and Nutrition Information Center, [s.l.], 2019. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/> Acesso em: 30/01/20