

Perspectivas de médicos e pacientes no manejo de distúrbios da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa

www.medscape.org/townhall/fatty-acid-oxidation-portuguese

Prof. Dr. Jerry Vockley: Certo, bom dia. Bom dia? Boa tarde a todos. Agradeço por estarem aqui hoje. Meu nome é Jerry Vockley, sou o chefe de Medicina Genética e Genômica do Centro Médico da Universidade de Pittsburgh e do Hospital Infantil UPMC de Pittsburgh. E tenho o prazer de moderar esta sessão. O tema de hoje é *Perspectivas de médicos e pacientes no manejo de distúrbios da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa*.

Será um prazer poder trabalhar com este ilustre corpo docente. Você vai ouvir, não necessariamente nesta ordem, a Dra. Daniela Karall, que é professora de Pediatria e especialista em erros inatos do metabolismo em Innsbruck. Dra. Stephanie Grünwald, que trabalha no Great Ormond Street em Londres e é especialista em erros inatos do metabolismo. E também teremos a participação de Maren Thiel no programa de hoje, ela é presidente de um grupo de apoio a pacientes com distúrbios da oxidação de ácidos graxos conhecidos como Fett-SOS, e ela vai apresentar sua filha.

Nossa pauta é essa que vocês estão vendo aqui, felizmente terei um pouco de tempo para fazer uma rápida introdução, e depois vamos passar para o restante deste ilustre corpo docente para fazer o trabalho pesado. Então, vou começar só falando sobre quais vias metabólicas falaremos hoje. Acho que esta provavelmente é a primeira palestra sobre oxidação de ácidos graxos no congresso, então eu posso falar sobre a via metabólica e depois todo mundo depois de mim vai poder dizer: “Vocês já viram isso, então vou pular”, mas eu não vou pular.

E esta é a via de oxidação mitocondrial de ácidos graxos, então estamos falando sobre a utilização de gorduras como combustível. As gorduras, que naturalmente são armazenadas na periferia do tecido, precisam ser liberadas. Isso ocorre geralmente durante momentos de estresse e pode ser fisiológico, como o exercício, ou patológico, como durante uma situação de doença, uma infecção viral do trato respiratório superior (ITRS), por exemplo. E as gorduras na periferia são amplamente armazenadas como gorduras de cadeia longa, C16 e C18. São transportados através do plasma em proteínas de ligação e depois para o citoplasma. No citoplasma, essas gorduras de cadeia longa enfrentam um obstáculo para entrar nas mitocôndrias, elas não são solúveis através da membrana mitocondrial. Portanto, há uma série de reações especializadas conhecidas como ciclo da carnitina que as leva para dentro das mitocôndrias. Elas são ativadas primeiro para uma fração da coenzima A (CoA), que então é conjugada à carnitina, pela carnitina palmitoiltransferase I ou CPT1, que é transportada através da mitocôndria: primeiro a membrana mitocondrial externa, o espaço da membrana mitocondrial interna e depois, a membrana mitocondrial interna. Isso é feito pela acilcarnitina translocase ou pela proteína CACT ou enzima. E depois é liberado de volta na matriz mitocondrial como CoA novamente. A carnitina que é liberada dessa acilcarnitina é enviada de volta ao citoplasma para reutilização na próxima reação. Uma vez que essas gorduras de cadeia longa estão agora presentes como CoAs livres na matriz mitocondrial, elas passam por uma série de 4 reações enzimáticas bioquímicas. As acil-CoA desidrogenases medeiam a primeira dessas reações, elas são específicas ao comprimento da cadeia. E para o metabolismo energético, as 3 que são responsáveis pela maior parte da energia no corpo são as acil-CoA desidrogenases de cadeia muito longa. E, por favor, não se confundam, isso não tem nada a ver com

peroxissomos, é apenas um nome que foi aplicado desde o início. Sua especificidade máxima é de fato C16 e C18, aquelas gorduras armazenadas. À medida que o comprimento da cadeia diminui para cerca de C10, a enzima de cadeia média começa a assumir essa etapa. Ela faz alguns ciclos e, depois, a enzima de cadeia curta termina o trabalho. Isso cria uma molécula oxidada que tem uma ligação dupla entre os carbonos alfa-beta. E agora a segunda enzima na via metabólica, a enoil-CoA hidratase, adiciona água através dessa ligação dupla e você acaba com um 3-hidroxiacil-CoA. Que é então metabolizado por uma 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase em uma molécula de tiol, e a cetotiolase completa o ciclo, liberando uma unidade de 2 carbonos, o acetil-CoA e agora um acil-CoA que é 2 carbonos mais curto para que possa voltar ao longo do ciclo. As acil-CoA desidrogenases são enzimas individuais, enquanto as três últimas etapas, as etapas 2, 3 e 4 desse ciclo, são todas realizadas por uma única proteína chamada proteína trifuncional mitocondrial (MTP). No entanto, ela tem 2 subunidades, as subunidades alfa e beta. A subunidade alfa tem atividade de hidratase e desidrogenase, e a subunidade beta tem atividade de tiolase. Tenham em mente que as gorduras de cadeia média e curta, que não compõem grande parte de nossa dieta natural, mas são amplamente utilizadas terapêuticamente, não precisam do ciclo da carnitina. Podem ser importadas para as mitocôndrias sem ela e, portanto, pulam essa etapa. Elas ignoram a acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa e, portanto, entram na via metabólica no estado de acil-coenzima A desidrogenase de cadeia média (MCAD). Assim, o acetil-CoA que é produto da oxidação de ácidos graxos entra no ciclo do ácido tricarbóxico (TCA), onde pode gerar equivalência redutora adicional para a cadeia respiratória. As acil-CoA desidrogenases produzem, cada uma, um equivalente redutor na forma de flavina-adenina dinucleotídeo (FAD) que pode entrar através da coenzima Q no citocromo C da cadeia respiratória. E a 3-hidroxi desidrogenase usa nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) como aceptor de elétrons e para que o NADH entre pelo complexo 1.

O que você tem é um conjunto bastante integrado de 3 vias de energia que são necessárias para a produção máxima de energia em nossas células, a cadeia respiratória, a oxidação de ácidos graxos e o ciclo do TCA. Cerca de dois terços da energia da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa vêm da equivalência redutora gerada pelo acetil-CoA que entra pelo ciclo do TCA. Cerca de um terço vem diretamente da equivalência redutora das duas reações primárias de oxidação de ácidos graxos. O ciclo do TCA requer não apenas 2 unidades de carbono, acetil-CoA, mas também 3 unidades de carbono. E você vai ouvir um pouco sobre o efeito anaplerótico de uma de nossas terapias, que tem uma molécula C7 como base de seu mecanismo de ação, e que passa por 2 ciclos de oxidação de ácidos graxos, gera 2 acetil-CoAs e um propionil-CoA. O propionil-CoA é uma molécula importante, pois passa de metilmalonil-CoA para succinil-CoA e depois succinato e, assim, completa o ciclo do TCA do ponto de vista do carbono de cadeia ímpar, bem como o carbono de cadeia par que vem através do acetil-CoA.

A oxidação de ácidos graxos em suas manifestações originais foi identificada clinicamente, e vocês vão ouvir isso, mas mais recentemente em grande parte do mundo desenvolvido, tornou-se parte da triagem neonatal. E vocês podem ver aqui que isso varia bastante pelo mundo, quais países fazem atualmente triagem de distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Só para lembrá-los de que isso passa pelo espectrômetro de massa em tandem. Ou seja, se você tem um espectrômetro de massa que está fazendo alguma coisa, ele é capaz de captar as acilcarnitinas que são características dos distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa.

O acompanhamento disso à triagem neonatal tende a ser o teste molecular, pois o teste funcional tem disponibilidade limitada. E uma das vantagens é que isso nos dá a oportunidade de observar as correlações genótipo-fenótipo, e há mutações comuns que foram identificadas em distúrbios de oxidação de ácidos graxos que rastreiam muito bem o fenótipo. Não vamos falar disso explicitamente, vocês podem ver no gráfico à vossa frente. Mas lembrem-se de que 2 das variantes comuns, uma na VLCAD e uma no CPT-2, causam doença leve e normalmente não apresentam sintomas no período neonatal ou na primeira infância. Enquanto a outra, a LCHAD, a mutação comum da LCHAD, tem um impacto significativo em recém-nascidos e crianças.

Uma das razões para fazer um teste de triagem neonatal é tentar melhorar o desfecho e, de fato, tem sido bem gratificante podermos pegar uma série de doenças que no total chegaram a 70% de mortalidade precoce em crianças e reduzir isso para um valor muito menor, não exatamente zero, mas a maioria das crianças com distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa agora sobrevive até a infância e a idade adulta. E o que você pode ver é que os sintomas clássicos de distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, hipoglicemia, rabdomiólise recidivante e cardiomiopatia também são positivamente impactados pela triagem neonatal. Esses são os dados de VLCAD à esquerda e LCHAD à direita e, em cada caso, os pacientes identificados pela triagem neonatal no lado direito de cada par de barras se saem pior do que aqueles identificados pela triagem neonatal. Então, com isso, vou voltar ao foco da nossa sessão, que é o diagnóstico e tratamento desses distúrbios. Vamos começar ouvindo a Dra. Grünewald sobre como reconhecer esses distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e suas manifestações clínicas e como eles se apresentam clinicamente. Ela irá colaborar com a Maren na descrição do impacto sobre as nossas famílias afetadas por [distúrbios da] oxidação de ácidos graxos. Então, Dra. Grünewald.

Profa. Dra. Stephanie Grünewald: Muito obrigado por esta excelente introdução, Jerry. Agora vamos focar na apresentação clínica dos distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Para começar, quero fazer uma apresentação de um dos pacientes que eu acompanho há 19 anos e ele ainda está muito bem, mas agora está sob acompanhamento adulto.

É o John, que nasceu prematuro de 32 semanas. Ele foi o primeiro ou é o primeiro filho de seus pais britânicos não consanguíneos, e a gravidez foi complicada pela síndrome HELLP, que para nós já é um alerta vermelho apontando para um possível defeito de oxidação de gordura, um bebê sendo afetado. De qualquer forma, ele era um bebê pequeno, então nas primeiras semanas ele foi alimentado continuamente, e ele se saiu muito bem nisso, mas depois de cerca de 8 semanas ou com 40 semanas de idade, o médico começou a introduzir alimentos em bolus e, a essa altura, a situação ficou bastante instável.

Então, ele começou a ter hipoglicemia e também ficava bastante manchado nos momentos da alimentação, e ficou sem fôlego, por isso os cardiologistas foram chamados para uma avaliação. E então viram que ele tinha hipertrofia ventricular esquerda. Ele tinha hipoglicemia com uma glicemia de 1,9 mmol/L quando a amostra foi coletada, e ele tinha suprimido suficientemente a insulina, mas teve uma resposta inadequada de corpos cetônicos. Seus exames de função hepática estavam ligeiramente elevados, a alanina transaminase (ALT) 4 vezes acima do normal com uma elevação paralela também da creatina quinase (CK). E então nos ácidos inorgânicos, houve excesso de ácidos carboxílicos, e então a acilcarnitina apresentou o perfil esperado de presença das acilcarnitinas mais longas, as C16 e C18 em particular. E isso levou ao diagnóstico de deficiência de 3-hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), que foi confirmada geneticamente mais tarde, e carrega de forma homozigota a mutação comum.

Ele agora tem 19 anos e já fez a transição para acompanhamento adulto. Ele sempre seguiu uma dieta muito pobre em gordura, os lipídios que podia consumir eram cerca de 30% de sua ingestão diária total de calorias. Sua mãe usava principalmente suplemento de TCM para cozinhar, mas ele também os consumia antes de fazer exercícios, e demos a ele óleo de nozes para suplementar os ácidos graxos essenciais. Seus níveis de glicemia permaneceram muito estáveis com esses alimentos e dieta regulares, e ele também manteve ingestão calórica regular durante a madrugada e evitou jejuns prolongados. E sempre que ele ficava mal, a mãe e ele mesmo hoje são muito ágeis em implementar o protocolo de emergência.

No geral, ao longo dos 19 anos, ele teve rabdomiólise ocasional e os níveis de CK subiam facilmente para 40.000–60.000 U/L em intercorrências. E geralmente os gatilhos eram identificados, doenças intercorrentes ou ele

ter ficado em jejum por muito tempo. Ele fez check-ups cardíacos anualmente, que mostraram que ele tem um quadro cardíaco estável, mas apesar de manter uma dieta muito confiável e seguir precocemente todas as orientações passadas, ele tem degeneração da retina. E em paralelo, também neuropatia periférica progressiva, que vemos nos exames de velocidade de condução nervosa. E também temos a Maren aqui, e seria legal ela entrar agora para nos explicar um pouco sobre a história da sua filha.

Maren Thiel: Sim. Aline, minha filha, nasceu em fevereiro de 2013 após gravidez normal, e o parto ocorreu sem complicações. No seu 6º dia de vida, a triagem neonatal apontou suspeita de deficiência de LCHAD, e ela estava clinicamente sem alterações na admissão no hospital. No eco do coração, foi visto apenas uma cardiomiopatia hipertrófica leve, mas ela não tinha nenhuma restrição. Devido à manifestação clínica leve e ausência de crise metabólica com minha amamentação na primeira semana de vida, inicialmente fui autorizada a continuar amamentando a cada duas refeições. E os outros 50%, Aline recebeu em uma fórmula com baixo teor de gordura de triglicérides de cadeia média (TCM) a cada 2,5 a 3 horas. Então, em abril de 2013, os resultados do teste genético ficaram prontos com o resultado de que Aline tem uma deficiência de proteína trifuncional (TFP) e, por causa desse resultado, a dieta foi alterada para 100% de fórmula de TCM com baixo teor de gordura. Aos 8 meses de vida, ela teve sua primeira infecção com febre e gastroenterite e, teve uma convulsão febril, mas durante essa infecção não teve elevações importantes de CK, pois o médico seguiu rigorosamente o protocolo de emergência com glicose intravenosa desde o início. Aos 11 meses, teve sua primeira rabdomiólise grave devido a bronquite periférica e por não seguir o protocolo de emergência no hospital rural. Por esse motivo, ela teve que ser transferida para a unidade de terapia intensiva do hospital universitário, onde ficou 2 semanas. Mas felizmente ela não teve nenhum problema cardíaco grave nem complicações renais, apenas seu fígado estava muito grande, mas se recuperou. Não podíamos atribuir todas as crises metabólicas a infecções ou exercícios. Por exemplo, aos 2 anos de idade, Aline teve sua primeira rabdomiólise espontânea, provavelmente causada por um estirão de crescimento. Em 2018, a frequência de internações hospitalares voltou a aumentar, de modo que a implantação de um cateter intravenoso se tornou necessária devido a uma situação desoladora com as veias dos braços e dos pés. Agora Aline já está com 9 anos, e ela come a cada 3 a 4 horas durante o dia e também tem uma alimentação noturna mais uma vez com fórmula à 1 da manhã. Também fazemos check-ups regularmente com diferentes médicos, por isso passamos no ambulatório metabólico 4 vezes por ano. Ela é vista pelo oftalmologista duas vezes por ano, e seus olhos, a visão e o fundo de olho continuam normais. Ela faz exame dos seus nervos uma vez por ano e eles já viram uma polineuropatia leve nas suas pernas. E ela também é vista pelo cardiologista uma vez por ano para o check-up de rotina, e claro, a cada crise, ela também é vista pelo cardiologista. Devido a dores musculares cada vez mais frequentes durante 1 ano, mudamos a terapia para triheptanoína em abril de 2022. E foi um pouco complicado, tivemos que solicitar uma aprovação excepcional do plano de saúde porque a triheptanoína ainda não está aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) na Alemanha.

Dra. Grünwald: Muito obrigado, Maren. Os 2 casos mostram que temos patologia e apresentação clínica em diferentes sistemas de órgãos e a pergunta é: por que elas ocorrem? Em primeiro lugar, tem a ver com a hipoglicemia, como Jerry disse em sua introdução, esses pacientes não têm a capacidade de formar corpos cetônicos como combustível alternativo, então eles obtêm energia principalmente da glicose, daí o risco de hipoglicemia. Mas, paralelamente, há também o acúmulo de ácidos graxos anormais ou ácidos graxos encurtados, que têm um efeito tóxico, sobretudo no fígado e no coração. E então temos o comprometimento também do ciclo de Krebs, ou seja a parte mitocondrial da via. O que então é a explicação pela qual infelizmente vemos falência de órgãos e, de novo, em particular, o acometimento do fígado e do coração. E isso também explica as ocorrências de rabdomiólise dos pacientes.

Esta visão geral apenas resume os diferentes sistemas de órgãos afetados nos distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. E eu só quero destacar a manifestação cardíaca, que não é só cardiomiopatia como relatei em nosso paciente, mas também, infelizmente, arritmias, que podem levar à morte súbita. Os múltiplos órgãos afetados precisam ser monitorados regularmente, assim como as complicações que relatamos; elas podem ocorrer a qualquer momento. Podem ser bem graves, podem até ser fatais, podem ser imprevisíveis, e esses pacientes devem ser acompanhados com atenção e frequência para minimizar as complicações.

De forma geral, podemos agrupar os pacientes com base em como eles se apresentam. Assim, os pacientes com LCHAD de cadeia longa e [deficiência de] TFP têm 3 apresentações principais, seja como recém-nascido, quando geralmente apresentam hipoglicemia grave e cardiomiopatia, e infelizmente algumas crianças são diagnosticadas após a morte. Temos a forma infantil, na qual os pacientes vêm à tona mais tardiamente, e geralmente têm uma apresentação mais hepática. E também há adultos que só são diagnosticados em idade avançada porque apresentam apenas uma miopatia leve.

Sempre queremos muito passar alguma ideia aos pais sobre qual é o possível desfecho do seu filho recém-diagnosticado. E isso foi extraído de um artigo interessante que acabou de sair este ano, que analisou o genótipo e o fenótipo de pacientes com LCHAD e proteína trifuncional. É uma descoberta interessante, segundo a qual temos a mutação comum, temos pacientes que são diagnosticados com LCHAD e têm a mutação comum e outra mutação no gene da subunidade alfa do complexo multienzimático trifuncional da hidroxiaxil-CoA desidrogenase (HADHA). E temos aqueles pacientes que não têm a mutação comum, mas têm 2 outras mutações no gene HADHA. E o que vocês podem ver é que esses três grupos todos em azul, eles têm uma apresentação semelhante, mas se vocês olharem para o lado direito, vocês verão os pacientes trifuncionais. E aqui é um número pequeno de pacientes, são 8 pacientes, mas você pode ver que alguns sintomas não estavam presentes em um deles. Então, excluindo cardiomiopatia por exemplo e complicações neonatais graves neles, mas eles têm um fenótipo bastante muscular e neuropático. Então, podemos dar, pelo menos para alguns pacientes, alguma perspectiva do que esperar para o futuro, mas este é um estudo que tem números pequenos e, obviamente, isso precisa ser pesquisado em mais detalhes.

Agora, quero resumir neste slide que existem alguns alertas vermelhos que ajudarão vocês a filtrar o diagnóstico de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa dos pacientes. Porque, por exemplo, os pacientes CPT-1 apresentam principalmente sintomas hepáticos. Se houver malformações no cérebro ou nos rins, é mais provável que seja uma deficiência de CPT-2 ou CACT. E os pacientes de início tardio são frequentemente diagnosticados com CPT-2, eles geralmente apresentam rabdomiólise episódica e só desencadeada por exercício bastante forçado. Outro alerta para diferenciar entre os distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa e de cadeia muito longa é que os pacientes com acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD) geralmente não desenvolvem retinopatia nem neuropatia. E acrescentei também a deficiência do transportador de carnitina, esse não é um alerta vermelho clínico, mas é o mais fácil de tratar e são aqueles casos em que podemos facilmente sair de uma apresentação neonatal grave para crianças que ficam muito bem no futuro.

Agora, falamos sobre os gatilhos desse conjunto de eventos, descompensação metabólica em distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, e tudo tem a ver com o aumento da demanda de energia nessas situações. Os gatilhos são por exemplo as infecções, é quando os pacientes ficam em jejum prolongado. Nossa preocupação em especial é quando eles têm diarreia ou vômito, e há ainda outros gatilhos, como estresse psicológico, mudanças de temperatura para o lado muito quente ou muito frio, alterações hormonais nos jovens que entram na puberdade e falta de sono. Queria saber se a Maren quer falar dos gatilhos específicos da sua filha.

Maren Thiel: Sim. Claro, a crise metabólica na Aline também é desencadeada por infecção. No entanto, as atividades cotidianas são mais difíceis de controlar ou também de reconhecer. E até agora, a Aline não teve problemas no tempo frio ou ao esquiar nas férias, mas algumas situações, ao nadar, foram bem complicadas e causaram, por exemplo, uma rabdomiólise em Maiorca em 2019. Além disso, este ano, durante os dias quentes de julho, ela teve uma crise. Outro inimigo para nós é pular de trampolim, então devemos fazer pausas com ela de hora em hora. E também temos a impressão de que o estresse mental pode desencadear dores musculares na Aline.

Dra. Grünewald: Muito obrigado, Maren. E a Daniela agora vai falar sobre o tratamento dos pacientes nessas situações agudas, mas também de longo prazo.

Profa. Dra. Daniela Karall, IBCLC: Minhas saudações também, e obrigado por terem vindo. Vou compartilhar alguns pontos com vocês sobre o manejo desses distúrbios. Para mim e para muitos de nós, é muito, muito importante declarar ou considerar e repetir que os distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa são realmente distúrbios do metabolismo energético, e é por isso que o manejo é abordar ou focar realmente nessa deficiência de energia ou nesse transtorno energético. E isso implica que a modificação da dieta nesses distúrbios é importante, mas provavelmente é muito menos importante do que evitar o catabolismo, mantendo sempre o anabolismo. Se não focarmos o suficiente na manutenção do anabolismo e levamos muito em conta a restrição de gordura, que acho que pode causar problemas, essas são coisas que precisamos considerar no manejo diário. Então eu quero falar um pouco sobre o papel do tratamento anaplerótico, porque isso também implica o fato de que esses distúrbios são distúrbios de deficiência energética.

Esse é o nosso primeiro paciente que diagnosticamos clinicamente antes da nossa área de triagem neonatal. Esse menino aqui. Ele basicamente teve sua primeira descompensação aos 23 meses de idade, e foi desencadeada por uma doença infecciosa do trato respiratório superior. Ele não se alimentou bem no dia anterior e foi colocado deitado ao meio-dia para descansar e basicamente não acordou, e depois ficou na UTI por 2 semanas em estado comatoso, com insuficiência cardíaca e insuficiência hepática. E então foi fechado o diagnóstico de deficiência de LCHAD, e agora ele está em tratamento crônico, esse paciente específico, com 25 a 30% de ingestão energética de gordura total. Parte disso é o TCM que ele usa para cozinhar, óleo de TCM que ele usa para cozinhar ou margarina de TCM que ele usa para passar ou em outras coisas. E então a suplementação de ácidos graxos essenciais de cadeia longa, e ele faz isso na forma de óleo de nozes. E a base desta dieta é manter alimentação regular durante o dia, fazer uma refeição noturna, geralmente às 23h antes de dormir, e que não se exercite sem ingestão calórica.

Este menino foi amamentado por 12 meses de sua vida, seus primeiros 12 meses de vida, e ele estava perfeitamente bem. E isso eu tinha em mente e aí veio a triagem neonatal e tivemos recém-nascidos que foram diagnosticados pela triagem neonatal, e a questão que surgiu é como devemos modificar a alimentação deles, ou se precisávamos modificar a alimentação deles? E como pensamos que o leite humano é a nutrição adequada da raça humana nos primeiros meses, e ele contém, além dos componentes nutricionais, muitas outras vantagens, pensamos em tentar mantê-lo. Em 2017, reunimos 20 pacientes que não tinham fenilcetonúria (PKU) e foram amamentados, com distúrbios metabólicos hereditários, e cinco deles eram crianças com distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Vocês podem ver que a duração da amamentação, em meses, foi entre 1 e 5 meses. Acho que o importante é que o método de amamentação foi por livre demanda em 4 delas e bombeado em uma delas, e apenas 1 dessas crianças recebeu triglicerídeos de cadeia média suplementar e é a mais velha delas. É a que tinha 10 anos no momento em que este artigo foi escrito. E como não sabíamos o que iria acontecer, todos esses pacientes foram monitorados regularmente em seus primeiros meses. A cada 2 semanas, realizamos um perfil de acilcarnitina até nos sentirmos confiantes de que era viável fazer dessa maneira.

Há a nutrição precoce, e depois outra coisa muito importante é o exercício ou atividades. E esse menino que estava crescendo com seu tratamento queria praticar exercício, estava fazendo karatê, era voluntário no corpo de bombeiros do bairro e queria esquiar. E nós aprovamos isso, mas os pais estavam preocupados com o quanto ele poderia se exercitar e, como estamos morando nos Alpes, temos um Instituto de Medicina Esportiva Alpina, então poderíamos colocá-lo no programa e nos testes de exercício que usamos para atletas. E fizemos isso, e fizemos 2 tipos de testes, fizemos um teste incremental máximo, que é um teste curto onde você faz sua máxima força. Esses são os resultados deste teste, vocês veem que o lactato aumenta e a frequência cardíaca aumenta, conforme esperado em qualquer pessoa. E a glicemia também aumenta, e ele tinha uma força adequada para a idade, que conseguiria produzir em tão pouco tempo. E então, uma semana depois, fizemos um teste de resistência, no qual o ciclismo não foi de força máxima, mas 3 vezes 0,5 hora com um intervalo de 1 hora cada, para que refletisse mais um teste de resistência. E nós monitoramos isso e, em ambos os testes, pudemos dizer que é seguro se o paciente tiver aporte calórico suficiente. E então, assim ele fez, ele continua fazendo seus exercícios com ingestão calórica e ele a obtém na forma de uma bebida de 200 mililitros que é proteína e carboidratos, mas você pode usar outras coisas também.

E então tivemos um encontro bastante interessante com a heptanoína e a triheptanoína naquela época, e vou repetir rapidamente, mas Jerry já disse que os triglicerídeos de cadeia média não precisam do transporte da carnitina para entrar na mitocôndria. E a gordura de cadeia média ímpar C7 tem a vantagem de ser decomposta em 2 acetil-CoAs e um propionil-CoA, e esse propionil-CoA pode reabastecer o lado do ácido cítrico, no nível de succinil-CoA. E é por isso que a triheptanoína tem um efeito anaplerótico.

A nossa história com a heptanoína é essa aqui. Vejam de novo, essa criança aqui tinha 23 meses no diagnóstico e nos 2 anos após o diagnóstico, mesmo com a família aderindo, a dieta estava bem feita, claro que ela teve infecções e também teve muitos problemas com rabdomiólise. Nós estávamos desamparados e não sabíamos o que fazer e então entramos em contato com Charles Rowe e perguntamos a ele se não podíamos acessar o protocolo que eles estavam executando naquela época. Estava um pouco difícil do outro lado do Atlântico, mas ele disse: “Na verdade, a empresa que produz esse óleo fica na Alemanha, então por que você não liga para eles?” E então, assim eu fiz. E eles disseram: “Sim, sem problemas. Claro, você pode comprar o óleo, quanto você quer? Temos lotes de 500 litros ou 1000 litros.” E eu disse: “Bem, eu não sei, talvez algo em torno de 2 [litros]”, pois essa heptanoína é um óleo industrial e é um óleo anticorrosivo. Então, começamos com o consentimento dos pais, e começamos com 0,5 a 1 grama por quilo por dia porque não queríamos dar muita quantidade, pois é corrosivo. Se você não misturar em um suco ou água ou algo assim, ele destrói qualquer coisa que seja de plástico, é realmente corrosivo. Mas nós mesmos experimentamos, não é prejudicial. E o que foi muito, muito impressionante para nós é que, você pode ver isso aqui, depois disso, realmente não tivemos mais problemas de rabdomiólise.

Então, claro que pensamos em dar a outros pacientes também e no ano passado fizemos um resumo da experiência que tivemos com heptanoína ou triheptanoína ao longo dos anos. E são 12 pacientes, o mais velho tem 32 [anos], o mais novo tem algo em torno de 3 anos. A dosagem que damos ainda é a mesma, 0,5 a 1 grama por quilo por dia. E a evolução dos pacientes é basicamente boa, todos os pacientes estão em condição clínica estável, 11 dos 12 se alimentam de forma autossuficiente, ou seja, não estão com sonda nasogástrica nem gastrostomia endoscópica percutânea (GEP). Onze dos 12 pacientes apresentam desempenho escolar satisfatório, sem restrições na vida cotidiana. E 11 dos 12 pacientes não apresentam polineuropatia. Então, estamos satisfeitos com esse medicamento e agradecemos muito por todos esses pacientes o estarem recebendo em uso compassivo, porque, como disse Maren, ainda não foi aprovado pela EMA.

Sempre surge a questão de como se pode quantificar o efeito da triheptanoína, e não é tão simples, porque não é fácil rastreá-la bioquimicamente ou intracelularmente para ver se ela está realmente fazendo o que achamos que está fazendo. Mas para uma abordagem geral e para o uso prático, acho eficaz, por exemplo, usar dias de internação por ano. E foi isso que fizemos nesses 12 pacientes. E você pode ver que as internações por ano diminuíram de uma média de 27 dias para uma média de 4,8 dias. E então surgiu a pergunta: esses pacientes têm idades diferentes, e a triheptanoína foi iniciada em idades diferentes, e nos pacientes muito jovens, quando envelhecem, as doenças infecciosas diminuem de qualquer maneira e, portanto, você pode ter um grande viés. Portanto, tiramos todos os pacientes que iniciaram a triheptanoína no primeiro ano de vida, quando não tínhamos muito tempo de observação antes disso, e deixamos apenas os 7 pacientes para os quais tínhamos 1 ano antes da triheptanoína e 1 ano após a triheptanoína, e mesmo assim você consegue ver o efeito. A internação por ano diminuiu de 27,1 dias para 8 dias, e isso ainda é muito significativo e eficaz.

Nossa conclusão é de que o desfecho desses distúrbios com triheptanoína é favorável. Também é seguro ao longo de vários anos, temos o paciente mais antigo usando triheptanoína há 18 anos. Nas nossas mãos, o tratamento diário fica bem com essa dosagem. E nós usamos a triheptanoína como medicação complementar, isso significa que os pacientes, a maioria deles, têm óleos de TCM adicionados a essa dieta porque eles usam isso para cozinhar e para comer. Mas ainda assim, o mais importante é manter os pacientes em estado anabólico. E é muito importante que você cuide desses pacientes com uma equipe, por isso todas essas fotos estão aqui, e considero essencial o apoio do nutricionista.

Existem outros novos tratamentos que surgiram nos últimos anos, e um deles é o agonista do receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma oral (PPAR-delta), e isso está mostrado em um pôster que você pode ver na exposição de pôsteres. E este agonista PPAR-delta foi testado ou administrado a 24 pacientes, a maioria LCHAD, 7 CPT-2 e 8 VLCAD. E o que se viu foi que o teste de caminhada de 12 minutos melhorou em 70 ou 50 metros. Isso pode não parecer muito para a gente, mas para alguém que tem um problema com polineuropatia, isso é bastante e pode significar muito para a atividade diária. E este agonista PPAR-delta foi administrado em uma dosagem de 100 miligramas ao longo dessas 12 semanas e agora estamos aguardando os próximos resultados.

E outra coisa que foi tentada ou está sendo estudada é a cetose nutricional. Isso significa dar corpos cetônicos a pacientes com oxidação de ácidos graxos de cadeia longa. Foi administrado a 5 pacientes com VLCAD, eles fizeram 2 séries de exercícios e receberam esses corpos cetônicos, que foi comparado a apenas bebida com carboidratos antes do exercício e combinação de carboidratos com o éster de cetona adicionado. A ideia disso é que os corpos cetônicos suprimem a beta-oxidação porque eles estão presentes ali e são usados como substrato alternativo para manter o estado de energia. E basicamente, os efeitos colaterais são toleráveis. Houve em 2 pacientes, azia, inchaço, náusea e vômito, alguns tiveram tontura e dor de cabeça, mas os pacientes toleraram bem o éster de cetona. E o que pudemos ver foi que ambas as substâncias têm o mesmo efeito na creatina quinase, então não há alteração da creatina quinase basal com nenhuma das 2 bebidas, mas o que podemos ver é que a razão de troca respiratória aqui é muito melhor. É menor com os ésteres de cetona, o que significa que há uma melhor conversão energética. Então, isso também pode ser algo promissor para acrescentar ao manejo desses pacientes no futuro.

A lição a ser aprendida é, de todos nós, um item para cada um de nós. A oxidação de ácidos graxos de cadeia longa ocorre em distúrbios mitocondriais e genéticos da via metabólica. Pode ser identificada, e o desfecho melhorado pela triagem neonatal. Os distúrbios da oxidação de ácidos graxos de cadeia longa têm uma sobreposição considerável na apresentação, embora seja observada variabilidade e haja sinais clínicos de alerta para certos distúrbios, como ouvimos Stephanie e Maren falarem. Como esses distúrbios são deficiência de energia mitocondrial, a meta mais importante é sempre manter o anabolismo. A triheptanoína/TCM mais conhecidos, bem

como novos tratamentos, como este agonista de PPAR-delta ou cetose nutricional, mostraram resultados promissores. E do ponto de vista do cuidador, é reconfortante ver que o conhecimento sobre a doença e seus tratamentos está evoluindo. E realmente precisamos envolver mais as famílias e os pacientes nas pesquisas, porque, no final das contas, é o paciente que precisa lidar com a doença e nos dizer quais são seus principais desafios no dia a dia. Obrigado.

Dr. Vockley: Pronto, fantástico. Obrigado a todos pelo programa realmente informativo. Acho que nosso tempo acabou. Então, muito obrigado pela atenção e por assistirem a esta sessão. Peço que preencham a avaliação e espero vê-los no restante do congresso. Se tiverem alguma dúvida sobre qualquer coisa que dissemos ou qualquer outra coisa, fiquem à vontade para nos procurar depois.

Esta transcrição não foi editada.

Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse www.medscape.org/viewarticle/980687

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail CME@medscape.net.

Para assistência técnica, entre em contato com CME@medscape.net

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da Medscape, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em medscape.org. Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC