



## PORFIRIAS AGUDAS – CONDUTAS NA CRISE AGUDA

As porfirias agudas constituem um complexo grupo de doenças hereditárias metabólicas de caráter autossômico dominante. As doenças hereditárias metabólicas, também conhecidas como **erros inatos do metabolismo (EIM)**, constituem um grupo heterogêneo de defeitos genéticos que afetam a síntese, degradação, processamento e transporte de moléculas no organismo. A maioria dos EIM é de herança recessiva, ou seja, é preciso que existam dois genes mutados para ocasionar a doença; no caso das porfirias agudas, a presença de um gene mutante já pode ocasionar em sintomas clínicos, embora saibamos que, por exemplo, no caso da porfiria aguda intermitente (PAI), cerca de 70% dos pacientes com a mutação presente não manifestam sinais da doença, o que sugere que outros fatores – como os ambientais – também são responsáveis pelo deflagrar da “crise porfirica”. A única porfiria aguda que não é de herança dominante é a rara deficiência de ALA desidratase, com poucos casos descritos no mundo. Apenas duas porfirias agudas têm sintomas de pele, o que causa confusão em muitos clínicos com a porfiria cutânea tarda (PCT) – no entanto, as lesões de pele nas porfirias agudas são muito diferentes da PCT e são geralmente caracterizadas por aparecimento de pequenas vesículas em áreas fotoexpostas.

As manifestações clínicas das porfirias agudas decorrem dos distúrbios na via biossintética do heme, causados por deficiência de enzimas que deveriam funcionar na rota metabólica dessa substância. Em decorrência disso, surgem metabólitos tóxicos, responsáveis pelos sintomas característicos desse grupo de doenças. Essas manifestações usualmente envolvem o sistema nervoso periférico e o central, causando alterações comportamentais, dor visceral, neuropatia motora com paralisia da musculatura esquelética e crises convulsivas. Há vários sinais clínicos que devem levar o médico a pensar em crise de porfiria: dor abdominal, alteração da cor da urina, mudança no ritmo intestinal, déficit motor ou sensitivo-motor, vômitos, alteração do nível de consciência ou confusão mental, crises convulsivas, quadros disautonômicos cardio-vasculares e distúrbios psiquiátricos. Diante desses sintomas, é fundamental se realizar os testes bioquímicos no paciente.

O diagnóstico bioquímico das porfirias agudas baseia-se na excreção urinária elevada dos precursores das porfirinas ácido delta-aminolevulínico e porfobilinogênio, além do aumento de porfirinas plasmáticas. **Deve-se lembrar que o exame mais importante para confirmar-se o “estado de crise” não é a quantificação das porfirinas plasmáticas ou urinárias, mas sim o aumento do ácido delta-aminolevulínico (que estará aumentado em todas as formas de porfiria aguda) e a quantificação do porfobilinogênio.** O aumento das porfirinas, embora usual na descompensação do paciente com porfiria, pode ou não ser constatado em uma crise aguda. A pesquisa de porfobilinogênio pode ser feita como um teste rápido de grande sensibilidade para se

verificar se um paciente está em crise aguda.

Recomenda-se que os pacientes, em vigência de alterações sugestivas de aumento dos metabólitos causadores da porfiria, façam uso de infusão endovenosa lenta de **glicose de 300-400g/dia**, cujo efeito consiste na inibição da enzima ALA sintetase e assim diminuir a produção dos metabólitos tóxicos que se acumulariam nos passos subseqüentes da cadeia metabólica. Essa infusão pode ser feita em ambiente hospitalar e, após a mesma, **estando o paciente em bom estado geral, sem fraqueza motora ou sinais disautonômicos significativos**, é possível continuar a reposição da glicose em sua casa, procurando-se incrementar o aporte calórico com 200g via oral e realização de dieta rica em carboidratos.

Para pacientes com sintomas crônicos ou com sinais de neuropatia motora, é imprescindível o uso da **hematina (3-4mg/kg/dia)**. A hematina serviria como bloqueador bioquímico da via metabólica, produzindo-se um feedback negativo no fígado, evitando-se, assim, o aumento dos precursores do heme. Em uma situação de crise aguda de porfiria, não responsiva à infusão de glicose com a concomitante reposição oral, o a hematina torna-se uma medicação essencial para o tratamento do paciente. O conhecimento do clínico dos sintomas que indiquem piora da crise – como fraqueza muscular e piora da disautonomia – é crucial para que se administre a hematina em tempo hábil.

O tratamento das dores abdominais deve ser feito com medicações não-porfirinogênicas (vide lista de drogas seguras e inseguras na porfiria aguda no apêndice) como a clorpromazina (**Amplictil**) ou outros fenotiazínicos (que atuam provavelmente através da inibição da atividade autonômica). Essas medicações são eficientes também no combate a outros sintomas que podem estar associados a uma crise aguda ou descompensação metabólica decorrente do aumento das porfirias como **ansiedade, náuseas e vômitos**.

O quadro algíco também é efetivamente combatido com o uso de narcóticos **como codeína, meperidina ou morfina**. A hiperatividade adrenérgica (manifestada na hipertensão e na taquicardia) pode estar presente durante uma descompensação e é controlada com **bloqueadores beta-adrenérgicos (propranolol)**. Deve-se lembrar de **fazer controle regular da pressão arterial e da frequência cardíaca do paciente porfírico durante o período da crise ao menos de 8 em 8 horas**. Ansiedade e insônia podem ser tratadas com **lorazepan e hidrato de cloral**. A lactulose e a neostigmina podem ser usadas nos casos paciente com obstipação mais grave. Por último, deve-se lembrar de dosar sódio, potássio e magnésio – evitando-se a todo custo a hiponatremia que pode levar a crises convulsivas no paciente porfírico.

Embora ainda controverso, o uso via oral da **cimetidina**, quando o tratamento com a hematina não estiver disponível, na dose de **400mg** (duas vezes ao dia) aparenta ser útil em crises de porfiria por inibição da rota metabólica da P-450, podendo evitar o stress hepático que leva ao aumento dos precursores do heme. **Durante a crise aguda, pode-se usar dose de ataque de 300mg, IV, durante 3 a 4 dias, uma vez ao dia, com lenta infusão (8 horas)**. Não sendo possível o uso IV, há a possibilidade de administração via oral, na dose de 400 a 800mg enquanto o paciente estiver em crise.

## **APÊNDICE**

### **LISTA DE DROGAS**

#### **Drogas que não devem ser administradas no paciente com porfiria:**

- Álcool
- Barbitúricos
- Carbamazepina
- Carisoprodol
- Clonazepam (altas doses)
- Danazol
- Diclofenaco e outros AINES
- Ergotamínicos
- Estrógenos
- Etclorvinol
- Glutetimida
- Griseofulvina
- Mefenitoína
- Meprobamato (bem como mebutamato e tibutamato)
- Metiprilona
- Metoclopramida
- Fenitoína
- Primidona
- Progesterona e outros progestágenos sintéticos
- Pirazinamida
- Pirazonas (aminopirina and antipirina)
- Rifampicina
- Succinimidas (etosuximida e metsuximida)
- Sulfonamidas
- Acido valpróico

#### **Seguras**

- Acetaminofen
- Aspirina
- Atropina
- Bromidas
- Cimetidina
- Hidrato de Cloral
- Glucocorticóides

- Insulina
- Analgesicos narcóticos
- Penicilina e derivados
- Fenotiazinas
- Ranitidina
- Inibidores de Recaptação Seletivos da Serotonina
- Estreptomicina