

Caos Metabólico: um estudo de caso sobre a Acidemia Propiônica

Metabolic Chaos: a case study on Propionic Acidemia

Carolina Cunha¹, Catarina Barreto¹, Maria Eduarda Nicolau¹.

Resumo: A propionil-CoA carboxilase (PCC) é a enzima responsável pela catálise de propionil-CoA à metilmalonil-CoA. A disfunção desta enzima, caracterizada por um erro do metabolismo inato, a Acidemia Propiônica, pode resultar em um desbalanço metabólico composto por acidose metabólica, hiperammonemia, letargia e vômito. O seguinte trabalho abordará as consequências da ausência da PCC e como a doença pode ser tratada de forma aguda e a longo prazo. **Palavras-chave.** Acidemia Propiônica, propionil-Coa carboxilase, caos metabólico e hiperammonemia.

Abstract: Propionyl-CoA carboxylase (PCC) is the enzyme responsible for the catalysis of propionyl-CoA to methylmalonyl-CoA. Dysfunction of this enzyme, characterized by an innate metabolic error, Propionic Acidemia, can result in a metabolic imbalance composed of metabolic acidosis, hyperammonemia, lethargy and vomiting. The following work will address the consequences of the absence of PCC and how the disease can be treated acutely and in the long term. **Keywords:** Propionic acidemia, propionyl-Coa carboxylase, metabolic chaos and hyperammonemia.

Introdução

Os erros congênitos raros, chamados de Erros Inatos do Metabolismo, são caracterizados por uma deficiência no metabolismo mitocondrial associado a

uma disfunção enzimática, resultando no acúmulo de metabólitos tóxicos. O diagnóstico dessas patologias é majoritariamente clínico, porém, está geralmente associado a uma des-

¹ Graduanda da Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, Brasil, e-mail: carolinacunhabaptista@gmail.com, catarinabazevedo7@gmail.com, dudasbn@gmail.com,

compensação metabólica aguda, que necessita de intervenção imediata [1][2].

A Acidemia Propiônica (AP) é uma desordem metabólica, de herança autossômica recessiva, consequência da ausência ou deficiência de uma enzima mitocondrial dependente de biotina, a propionil-CoA carboxilase (PCC). A PCC é responsável por catalisar a oxidação de aminoácidos essenciais, como a metionina, a valina, a treonina, a isoleucina e atua no metabolismo de ácidos graxos de cadeia ímpar [1][2].

A sintomatologia dessa condição, normalmente se inicia nas primeiras horas ou semanas de vida do neonato, devido à depuração intrauterina dos metabólitos tóxicos produzidos pelo feto por parte da mãe. Dessa forma, as manifestações clínicas se iniciam apenas após o parto, pelo acúmulo de produtos do metabolismo com o início da alimentação. Os principais sintomas identificados são sonolência, fadiga e desidratação, associados às principais complicações da patologia, como a acidose metabólica, a hiperamonemia, a cetonúria, a acidose láctica e a hipoglicemia [1][2].

A Acidemia Propiônica não

possui cura e seu tratamento se baseia em: dieta hipercalórica e pobre em aminoácidos; restrição dietética de proteína natural; suplementação de carnitina e biotina; uso de fórmulas metabólicas isentas de aminoácidos propiogênicos; drogas para modular os níveis de amônia; transplante hepático e renal [1][2].

Métodos

A presente revisão de literatura realizou um levantamento bibliográfico nas bases de dados das plataformas eletrônicas SciELO e ELSEVIER. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos 2001 e 2021. As fontes acadêmicas analisadas não possuem restrição de idioma, são originais e relevantes para a finalidade desta revisão sistemática. Os artigos priorizados foram os mais recentes e que possuíam maior nível de evidência, visto que apresentam maior aplicabilidade na atual prática médica. Além disso, foram analisados estudos selecionados por revisões sistematizadas com ou sem metanálise publicadas anteriormente, relatos de caso e teses de mestrado e doutorado. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores: acidemia propiônica; caos metabólico; Propionil-CoA Car-

boxilase e hiperamonemia.

Acidemia propiônica

A Acidemia Propiônica (AP) é uma desordem metabólica, de herança autossômica recessiva, consequência da ausência ou deficiência de uma enzima mitocondrial dependente de biotina, a propionil-CoA carboxilase (PCC). A PCC atua no catabolismo de determinados aminoácidos essenciais, como a metionina e a isoleucina, e na oxidação de ácidos graxos de cadeia ímpar, os quais em suas vias metabólicas possuem o propionil-CoA como um de seus produtos. A principal função da propionil-CoA carboxilase está voltada para esse produto, o propionil-CoA, convertendo-o a metilmalonil-CoA, que possui importante papel no metabolismo. Portanto, a deficiência na PCC inibe a formação de metilmalonil-CoA, que, por sua vez, não exerce suas funções metabólicas e gera um acúmulo de propionil-CoA, já que este não sofre metabolização. Portanto, essas duas circunstâncias metabólicas irão gerar diversas consequências à homeostase, o levando a um estado conhecido como caos metabólico [1][2][3].

Discussão

Deficiência na enzima propionil-CoA carboxilase (PCC)

A função primária da Propionil-CoA carboxilase (PCC) é catalisar a carboxilação do propionilCoA a fim de gerar o metilmalonil-CoA. Portanto, disfunções da PCC ocasionam o acúmulo de propionil-CoA, levando a diversas consequências no metabolismo [3]. O acúmulo de propionil-CoA é difícil de ser dosado em seres humanos. Porém, seus derivados, como o éster de levocarnitina de propionil-CoA, propionilcarnitina, metilcitrato e 3-hidroxi propionato, são detectáveis no plasma, soro e urina [3].

A propionil-CoA carboxilase (PCC) possui um importante papel anaplerótico, atuando na reposição de intermediários do Ciclo de Krebs, contribuindo para o “pool” de succinil-CoA e de alfa cetoglutarato. Dessa forma, a deficiência na PCC pode impactar em uma cadeia de reações enzimáticas, ocasionando uma redução das concentrações de oxalacetato, malato e piruvato, que desfalcam o metabolismo aeróbico [3].

A deficiência na PCC gera, conseqüentemente, um acúmulo de propionil-CoA, visto que este não é metabolizado em metilmalonil-CoA. O propionil-CoA inibe

a atividade da alfa cetogluturato desidrogenase, diminui a oxidação de malato, piruvato, succinato e reduz a atividade de todas as enzimas da cadeia respiratória, gerando um pane no metabolismo aeróbico. Além disso, seu acúmulo gera uma redução da clivagem de glicina, elevando suas concentrações plasmáticas, desencadeando o quadro de hiperglicemia cetótica, característica da acidemia propiônica [3].

O propionil-CoA inibe diretamente a atividade da carbamilfosfato sintase 1 (CPS1) e a N acetilglutamato desidrogenase, ocasionando disfunções no ciclo da ureia, que levam ao quadro de hiperamonemia, principal agravo na acidemia propiônica. Ademais, quando associados, o propionil-CoA e o propionato inibem a atividade da piruvato desidrogenase (PDH) nos rins, coração e fígado, interferindo diretamente no metabolismo. Além disso, os derivados do propionil-CoA também interferem em diversas vias metabólicas do organismo. O propionato é responsável pela inibição da succinato ligase e o metilcitrato atua na disfunção da citrato sintase e da isocitrato desidrogenase, afetando diretamente a atividade do Ciclo de Krebs [3].

Impactos no catabolismo de colesterol, valina, metionina, isoleucina, treonina e ag de cadeia ímpar.

Como já foi explicado anteriormente, a função primária da PCC é catalisar a carboxilação do propionil-CoA com bicarbonato para produzir metilmalonil-CoA, e este é convertido em succinil-CoA, um intermediário do Ciclo de Krebs (CK). O propionil-CoA é produzido por meio de bactérias intestinais (cerca de 20%); catabolismo de aminoácidos essenciais, como metionina, isoleucina e treonina; degradação da cadeia lateral de colesterol (via de menor importância significativa); degradação de bases nitrogenadas, como tiramina e uracil; e o catabolismo de ácidos graxos de cadeia ímpar (originam 1mol de propionil-CoA por ácido graxo oxidado) e de cadeia ramificada, como valina e isoleucina. Da mesma forma que outras carboxilases, a PCC pode catabolizar vários outros acil-CoAs, mas possui maior afinidade pelo propionil-CoA ($K_m=0,29$). Dessa forma, todos esses formam a substância propionil-CoA que se encontra acumulada pela impossibilitada de metabolização[3],[7],[10].

Alteração no Ciclo de Krebs

A propionil-CoA carboxilase (PCC) possui uma interação complexa com o Ciclo de Krebs (CK). Dessa forma, a perturbação em um irá influenciar no outro. Assim acontecerá na disfunção do piruvato CoA carboxilase, que terá suas consequências em relação a isso ditadas pelo acúmulo de propionil-CoA e dos seus metabólitos tóxicos [3].

O acúmulo intracelular de propionil-CoA inibe o metabolismo mitocondrial e reduz a síntese de citrato, GTP e ATP. Estudos demonstraram o papel do metilcitrato nos mecanismos de neurotoxicidade da acidemia propiônica, uma vez que é responsável por bloquear algumas enzimas do ciclo do ácido cítrico, como: aconitase, citrato sintase e isocitrato desidrogenase. Dessa maneira, induz um fluxo reduzido ao longo do ciclo de Krebs e, conseqüentemente, diminui a utilização de acetil-CoA pelos tecidos e o metabolismo energético dos pacientes [3][7].

Ademais, acredita-se que o propionil-CoA e o propionato são responsáveis por inibir a piruvato carboxilase (PDH), enzima responsável por formar acetil-CoA a partir do piruvato. Portanto, compromete o abasteci-

mento de acetil-CoA para o Ciclo de Krebs (CK) [3][10].

O funcionamento do Ciclo de Krebs (CK) é afetado pelo “sequestro” de alfa-cetogluturato, intermediário desta via, para formação de glutamato (essencial para eliminar o excesso de amônia). Ademais, o próprio acúmulo de propionil-CoA, as toxinas geradas pelo piruvato CoA carboxilase disfuncional, além da amônia em excesso, influenciam diretamente o funcionamento do ciclo de Krebs, uma vez que esses compostos inibem algumas enzimas importante, como a alfa-cetogluturato desidrogenase, responsável por formar alfa-cetogluturato no ciclo de Krebs (CK). Assim, contribui-se para diminuição de ATP [3][5][10].

A disfunção da propionil-CoA carboxilase (PCC) é responsável também por alterar a atividade da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), enzimas responsáveis por originar a partir do processo de transaminação, oxaloacetato, malato e piruvato e, secundariamente, as concentrações dos intermediários do ciclo de Krebs [3].

Assim, biópsias musculares de pacientes com Acidemia Propiônica (PA) demonstraram di-

minuição da oxidação de piruvato, malato e succinato, intermediários do ciclo de Krebs [3].

Interrupção da fosforilação oxidativa

A fosforilação oxidativa mitocondrial é o processo resultado do metabolismo produtor de energia nos indivíduos. Assim, as mitocôndrias possuem papel central para as funções neurais e musculares e para a regulação do metabolismo energético do corpo [8].

A cadeia respiratória consiste em uma série de complexos proteicos e carregadores que agem sequencialmente e são responsáveis pela transferência de elétrons. Uns desses carregadores são os citocromos, proteínas responsáveis por transferir os elétrons do complexo III para o IV, que se apresentam alteradas diante do acúmulo de propionil-CoA. Estudos apresentaram uma redução de até 70% da atividade da citocromo oxidase, sem descobrirem a causa direta para tal complicação. Além disso, foi demonstrado nas biópsias musculares de indivíduos com Acidemia propiônica a diminuição da atividade enzimática de todas as enzimas da cadeia respiratória [3][5] [10].

Assim, uma vez inibido

qualquer citocromo ou complexo da cadeia respiratória, sabe-se que todo o restante da cadeia paralisa por haver uma interdependência entre os complexos. Dessa forma, interrompe o bombeamento de elétrons, a síntese de ATP e a captação de oxigênio. Portanto, com a citocromo oxidase apresentando atividade reduzida, haverá interferência sobre o restante da cadeia e afetará a principal função da fosforilação oxidativa, a produção de ATP [10].

Além disso, em biópsias musculares de indivíduos com PA observou-se diminuição da atividade enzimática de todas as enzimas da cadeia respiratória [3].

Ademais, a diminuição da produção de ATP fará com que o corpo do indivíduo tente se adaptar à falha do metabolismo aeróbico por meio do metabolismo anaeróbico, que será responsável pelo aumento do ácido láctico. Tendo em vista que o paciente com acidemia propiônica (PA) encontra-se em acidose causada pelo acúmulo de amônia, ácido propiônico e seus metabólitos, a recorrência ao metabolismo anaeróbico só irá prejudicar ainda mais o paciente em quadro de acidose metabólica [10].

Espécies reativas derivadas

do oxigênio (ROS) são produzidas durante a respiração celular por meio de um “vazamento” de elétrons na cadeia de transporte de elétrons sob condições fisiológicas ou patológicas. Assim, há evidências de que ao o oxigênio, acceptor final de elétrons da cadeia respiratória, não receber seus quatro elétrons a partir do complexo IV para ficar estável pela inibição do transporte de elétrons, formará espécies reativas de oxigênio (ROS) que serão responsáveis por aumentar o estresse oxidativo, já presente a partir da hiperamonemia, responsável por induzir a produção de radicais livres. Dessa forma, indivíduos com acidemia propiônica relatam apresentar índices altos de espécies reativas de oxigênio (ROS) [3][5][7][10].

Deficiência na síntese de ureia

Acredita-se que o acúmulo de propionil-CoA gerado pela disfunção da sua enzima é capaz de inibir diretamente a carbamoil fosfato sintetase 1 (CPS-1) resultando em uma disfunção no ciclo da Ureia. Além disso, também é capaz de gerar alterações na atividade da N-acetilglutamato sintase, cofator da CPS-1 [3].

A ureia é o principal produto de excreção do nitrogênio

nos indivíduos. Dessa forma, para sua formação é necessária a eficácia do Ciclo da Ureia. Esse Ciclo tem seu início caracterizado pela reação catalisada pela carbamoil fosfato sintetase 1, enzima alostérica que é encontrada em altas concentrações na matriz mitocondrial. Sendo assim, a CPS 1 é importante para a síntese do carbamoil fosfato a partir do íon amônio e, consequentemente, haver a continuidade para formação da ureia [10].

A reação descrita acima pela CPS-1 é regulada pela N-acetilglutamato. Essa substância é produto da catalização da enzima N-acetilglutamato sintase sobre acetil-CoA e glutamato e possui arginina como modulador alostérico positivo. O acúmulo de propionil-CoA é responsável por inibir a N-acetilglutamato sintase e, consequentemente, compromete a formação de N-acetilglutamato, sendo este essencial para estimular a CPS-1. Dessa forma, a CPS-1 não será estimulada e não dará início no processo de formação da ureia. Logo, o excedente de amônia não poderá ser eliminado na forma de ureia e será responsável pela hiperamonemia do indivíduo [10].

Hiperamonemia

A amônia é uma substância que possui a capacidade de atravessar certas membranas celulares, sendo, portanto, permeável à barreira hematoencefálica. A passagem desta substância nitrogenada até o encéfalo ocorre por meio da difusão passiva, enquanto o íon amônio é transportado por meio de canais de cátion e por meio de aquaporinas. Portanto, a amônia pode atingir altas concentrações no sistema nervoso central (SNC), desencadeando o quadro de Encefalopatia Hepática, uma das principais consequências neurológicas desencadeada pelas altas concentrações livres de amônia circulante [4][5].

A Encefalopatia Hepática (EH) é uma patologia complexa e progressiva, que pode desencadear diversas manifestações clínicas. A EH pode ser classificada desde o grau 0, no qual não são detectadas anormalidades, até o grau 4, onde o paciente pode apresentar coma ou irresponsividade a estímulos externos. As anormalidades neurológicas que os pacientes podem apresentar nessa desordem são, por exemplo, a perda de consciência, letargia, desorientação e sonolência [4][5]. A EH gera diversas consequências, como o in-

chaço astrogliar, decorrente do aumento da síntese de glutamina. A fisiopatologia desta condição está voltada à hiperamonemia, circunstância metabólica que desencadeia uma série de mecanismos compensatórios, a fim de reduzir as concentrações de amônia, já que esta é uma substância com alto caráter de toxicidade. Assim, um desses meios de compensação seria o aumento da síntese de glutamina, o transportador universal de amônia dos tecidos extra-hepáticos para o fígado. A síntese de glutamina ocorre principalmente nos astrócitos, células da glia abundantes em glutamina sintetase, levando a um drástico aumento das concentrações de glutamina. Porém, a glutamina é uma substância osmoticamente ativa, levando a retenção de água no meio intracelular que, em casos mais graves, pode levar ao edema cerebral [4] [5].

A amônia também é capaz de induzir um estado inflamatório ao induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$, por células astrogliais. Além disso, as altas concentrações de amônia no sistema nervoso central desencadeiam um estresse oxidativo e nitrosativo, ocasionado por um au-

mento de espécies reativas e/ou por uma redução na capacidade antioxidante celular. As alterações de caráter oxidativo podem ser decorrentes da inibição de enzimas antioxidantes e do aumento da lesão celular [4][5].

Ademais, a hiperamonemia pode ocasionar uma deficiência na produção de ATP para as células, situação que ainda não possui sua fisiopatologia completamente compreendida. Porém, as principais teorias que explicam essa circunstância seriam a inibição da lançadeira do malato e o aumento da funcionalidade da bomba de Na^+/K^+ [4][5].

A amônia também provoca importantes alterações no sistema glutamatérgico, atuando na ativação dos receptores NMDA, resultando em um aumento do influxo de Ca^{2+} no meio intracelular. Conseqüentemente, ocorre uma ativação de diversas enzimas, como a óxido nítrico sintase (NOS), ocasionando um aumento dos níveis de óxido nítrico, substância que pode levar à nitratação de proteínas e a formação de moléculas potencialmente citotóxicas como o peroxinitrito [4][5].

Distúrbios no equilíbrio ácido/base

A acidemia propiônica (PA)

é uma patologia que interfere diretamente no metabolismo do ácido propiônico, que deixa de ser convertido a metilmalonil-CoA pelo PCC. Assim, o ácido propiônico se acumula e o aumento de suas concentrações leva à formação de alguns de seus derivados que, assim como o ácido propiônico, possuem caráter ácido. As principais substâncias formadas são o 3-hidroxi-propionato, a propionilcarnitina, o metilcitrato e a propionilglicina, que são encontradas no exame de urina do paciente em questão. Conseqüentemente, devido ao aumento da síntese de ácidos orgânicos, ocorre um aumento das concentrações de prótons, fator responsável pela quebra do tampão sanguíneo, o tampão bicarbonato e, pela redução do pH, desencadeando o quadro de acidose metabólica [1][3][4].

A propionilcarnitina é formada a partir da interação do propionil-CoA com a carnitina, substância que possui um papel fundamental no processo de beta oxidação, já que esta atua na transferência de ácidos graxos de cadeia longa do citosol para a mitocôndria. Conseqüentemente, ocorre um aumento das concentrações de propionil-CoA, já que na oxidação de ácidos graxos de

cadeia ímpar é originado uma molécula de propionil-CoA, além de formar Acetil-CoA, que alimentará o Ciclo de Krebs (CK), a fim de gerar energia [1][3].

O metilcitrato é produzido pela conjugação do propionil-CoA ao oxaloacetato, através de uma reação catalisada pela citrato sintase e, ao ser metabolizado originará diversos intermediários do CK, como o fumarato, succinato, malato a oxaloacetato. O 3-hidroxi propionato é produto da beta-oxidação do ácido propiônico e, ao ser metabolizado, também originará Acetil-CoA, que terá o CK como seu destino final [1][3].

Portanto, é notório que ao serem metabolizados todos os derivados do propionil-CoA terão um ponto de convergência comum, o Ciclo de Krebs. Porém, essa via estará comprometida devido ao propionil-CoA interferir diretamente nas concentrações de seus intermediários. Consequentemente, a fim de compensar o déficit no metabolismo aeróbico, o organismo optará pelo metabolismo anaeróbico, realizando o processo de fermentação láctica para obter ATP, aumentando as concentrações de lactato, podendo contribuir para o quadro de acidose [3][12].

Os ácidos orgânicos produzidos estão presentes na urina do paciente em questão e possuem grande importância para fins diagnósticos, já que o propionil-CoA não é facilmente dosado no sangue ou na urina e, portanto, o aumento das concentrações de metabólitos tóxicos contribui para a determinação da Acidemia Propiônica [3].

Além das alterações identificadas no exame de urina, também foram encontradas modificações nos níveis de bicarbonato e amônia nos exames de sangue do paciente. O bicarbonato se encontra baixo, já que este está sendo utilizado para o tamponamento do excesso de prótons no organismo, decorrente do aumento da produção de ácidos orgânicos pela deficiência na PCC. Ademais, as concentrações de bicarbonato não estão sendo repostas devido aos mecanismos de compensação renal não estarem atuando, ou seja, não há maior síntese e reabsorção de bicarbonato ou excreção de prótons, fatores que contribuem para a reversão do quadro de acidose. A amônia está elevada, já que o acúmulo de propionil-CoA interfere diretamente no catabolismo dos aminoácidos, especificamente no ciclo da ureia, contribuindo

para o seu acúmulo na circulação [3][12].

Manifestações clínicas: taquipneia, sonolência, irresponsividade e vômito

O quadro de acidose apresentado pelo paciente pode ser compensado através de alterações na frequência respiratória, o levando à uma hiperventilação com o objetivo de eliminar o CO₂, substância ácida, que está sendo formada a partir do excesso de prótons no equilíbrio do o tampão sanguíneo. Além disso, ao eliminar o CO₂ suas concentrações serão reduzidas, deslocando o equilíbrio no sentido de formação do CO₂, aumentando o consumo de próton, reduzindo a acidose [12].

O vômito é um sintoma que, nesse caso, ocorre como um mecanismo compensatório do organismo para reverter a acidose apresentada pelo paciente. Assim, ao eliminar o conteúdo gástrico, ocorre uma redução das concentrações de prótons no sangue do paciente, contribuindo para o aumento de seu pH, contribuindo para a reversão da acidose [6][12].

Além disso, pelo excesso de amônia, o organismo inicia mecanismos de desintoxicação, já

que esta quando livre na circulação, pode gerar graves consequências ao organismo. Um desses mecanismos seria o aumento da síntese de glutamina, o transportador universal de amônia. O aumento da síntese de glutamina ocorre de forma importante nos astrócitos, células da glia ricas em glutamina sintetase. Porém, a glutamina é produzida através do glutamato, aminoácido essencial para a síntese do GABA, o principal neurotransmissor inibitório do organismo. Assim, com a alta demanda de glutamato para a síntese de glutamina, ocorre um desfalque desse substrato para a síntese de GABA, podendo levar a graves consequências neurológicas, como convulsões. Ademais, o desvio de gaba para a síntese de glutamina, reduz as concentrações de glutamato para a regeneração de alfa cetoglutarato, nas reações de transdesaminação na presença da enzima LGDH. O alfa cetoglutarato é um importante intermediário do Ciclo de Krebs (CK), o que gera um desfalque do metabolismo aeróbico, reduzindo a síntese de ATP, fator que pode ser responsável pela sonolência e irresponsividade do paciente. Por fim, o quadro de acidose é um inibidor do

SNC, podendo contribuir para os sintomas apresentados pelo paciente [4][12].

Tratamento

O tratamento agudo em pacientes com acidemia propiônica baseia-se na administração endovenosa de certos compostos de forma a reduzir o caos metabólico no organismo.

Inicialmente, pode-se administrar uma associação de fenilacetato de sódio com benzoato de sódio, diminuindo as concentrações de amônia ao atuar na conjugação à glicina, aminoácido precursor da amônia, e à glutamina, aminoácido transportador de NH_3^+ .

O fenilacetato de sódio é convertido à fenilacetil-CoA, composto que se conjuga à glutamina, formando fenilacetilglutamina. A glutamina utilizada na reação estimula um aumento da sua síntese a partir do glutamato pela ação da glutamina-sintase, de modo a captar mais amônia. [9]

Já o benzoato de sódio é convertido à benzoil-CoA, que se conjuga à glicina, formando o hipurato. Esse aminoácido deve ser regenerado, assim, ao sofrer ação da glicina sintase, a amônia é captada. A ação desta enzima so-

bre a glicina forma CO_2 , amônio e metileno. Essa reação contribui indiretamente ao estímulo do Ciclo de Krebs, uma vez que este metileno é um dos precursores na formação de piruvato [9].

Ademais, utiliza-se bicarbonato de sódio que atua em uma tentativa de reverter a acidose metabólica no organismo do paciente. Esse composto auxilia no tamponamento do excesso de prótons, formando mais ácido carbônico que será liberado pelos pulmões.

Para finalizar o tratamento agudo de acidemia propiônica, pode-se fazer a suplementação com L-carnitina, que corrobora a diminuição dos níveis de ácido propiônico, assim como de outros ácidos orgânicos formados. Ao se administrar a carnitina, estimula-se a formação de propionil-carnitina, complexo capaz de ser filtrado e excretado pela urina. Além disso, ao se formar esse complexo, pode-se restabelecer a concentração de coenzima A, que é de suma importância para o metabolismo mitocondrial. Por fim, o fornecimento de L-carnitina aumenta a concentração desta substância que se encontra em deficiência no plasma [11].

O tratamento a longo prazo tem como base na restrição di-

etética, de modo a diminuir o consumo de aminoácidos precursores da acidemia propiônica, assim como dos ácidos graxos de cadeia ímpar. Associado a essa terapêutica, mantém-se a suplementação de carnitina para apaziguar o caos metabólico no paciente [11].

Conclusão

Portanto, a acidemia propiônica é uma doença rara, com morbidade e mortalidade significativas, caracterizada pela disfunção da complexa enzima mitocondrial piruvato Coa Carboxilase (PCC) que possui como grande consequência um enorme distúrbio metabólico grave.

Estudos funcionais enzimáticos ilustraram o grande impacto sobre vias metabólicas importantes para o organismo, como Ciclo de Krebs e Cadeia Respiratória, com grande impacto sobre o metabolismo aeróbico. Ademais, demonstrou-se como afeta a via de eliminação do excedente da amônia e as consequências geradas a partir disso, como acidose metabólica, vômito, sonolência.

Vários possíveis tratamentos estão em estudo, apesar de não haver cura. Chama-se atenção para associação de fenilaceta-

to de sódio com benzoato de sódio e suplementação com L-carnitina.

Referências Bibliográficas

1. De U, Criança. Universidade federal de uberlândia residência multiprofissional em saúde trabalho de conclusão da residência jorkasta sousa rocha acidemia propiônica: o manejo nutricional desafiador nos primeiros 18 meses de vida [internet]. 2020 [cited 2023 oct 22]. Available from: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/28817/4/AcidemiaPropi%20nicaManejo.pdf>
2. Saldaña-García N, López-Castillo M del C, Muñoz-Cruzado-Rosete A, Sánchez-Tamayo T. Acidemia propiônica en prematuro con infección asociada. Informe de caso. Acta Pediátrica de México [Internet]. 2021 Jul 5 [cited 2023 Oct 22];42(3):112–20. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100204>
3. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase – A review. Molecular Genetics and Metabolism [Internet]. 2017 Dec;122(4):145–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725275/>
4. Bobermin LD. Efeitos da exposição à amônia em células astrogliais e neuronais : mecanismos protetores do resveratrol e do ácido lipoico. lumeufgbr [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 27]; Available from: <https://lume.ufg.br/handle/10183/109469>
5. De D, Ufrgs M, Alegre P. Patricia da costa marisco efeito da amônia sobre as convulsões e a inibição da succinato desidrogenase induzidas por ácido metilmalônico [internet]. 2001. Available from: <https://lume.ufg.br/bitstream/handle/10183/1593/000303273.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Montealegre, A. et al. Artículo de revisión acidemia propiônica neonatal con deterioro neurológico, rechazo al alimento y emesis re-

porte de caso y revisión de la literatura neonatal-onset propionic acidemia neurologic deficit, poor feeding and vomiting -a case report and literature review. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://revistas.fucsulud.edu.co/index.php/repertorio/article/download/822/857>>.

7. Flávia, K. Disponível em: <<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/11083/FLAVIARIGO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

8. Cadeia, R. et al. Disponível em: <[https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62069848/respcel20200211-100_898-4qaznw-libre.pdf?1581478347=&response-content-disposition=inlin e%3B+filename%3DCadeia_Respir_atoria_Mitocondrial.pdf&Expires=1699583848&Signature=hOF5oj8oYrFMqFuVYNuzoicpMI5EXzU3qktl_USliygEmuoCCNiHz0R8b3i6MBL_TShE-So2FV4yIUTChP6CxujZw8l5_s7txhJ-CLd5rDkwBz~tDY-qIRtM5x8J88aaewzjv~rpawvzMufrzfqHbpv_VOy-VSZ8R2oshZO9BrnKNuOJw_qW89KG-MU7g34IYOYpT2dXdzsg6P7TzsKy82L0uS8-ZOSpvBowssW_IZXYz0L-La4811R1PblOeppJimjFs98fvIk1SHm4I1~lBqDKxGLk\[bokH_47xOY-kl48zKWxYKIWONVRwP5_UkRFiev0j1-nAnPtNU~PxovNVrn1_Nbv0cNdE8ZUA&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4-ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/62069848/respcel20200211-100_898-4qaznw-libre.pdf?1581478347=&response-content-disposition=inlin e%3B+filename%3DCadeia_Respir_atoria_Mitocondrial.pdf&Expires=1699583848&Signature=hOF5oj8oYrFMqFuVYNuzoicpMI5EXzU3qktl_USliygEmuoCCNiHz0R8b3i6MBL_TShE-So2FV4yIUTChP6CxujZw8l5_s7txhJ-CLd5rDkwBz~tDY-qIRtM5x8J88aaewzjv~rpawvzMufrzfqHbpv_VOy-VSZ8R2oshZO9BrnKNuOJw_qW89KG-MU7g34IYOYpT2dXdzsg6P7TzsKy82L0uS8-ZOSpvBowssW_IZXYz0L-La4811R1PblOeppJimjFs98fvIk1SHm4I1~lBqDKxGLk[bokH_47xOY-kl48zKWxYKIWONVRwP5_UkRFiev0j1-nAnPtNU~PxovNVrn1_Nbv0cNdE8ZUA&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4-ZA)>.

9. Leningher, A.L.; Nelson, D. L.& Cox, M.M. - Princípios de Bioquímica - Ribeirão Preto, 7ª ed., Ed Sarvier, 2018.

10. Baynes, J.W & Dominiczak, M.H. Bioquímica Médica. São Paulo 5ª ed., Ed Elsevier – 2019.

11. Schwartz, I.V et al. Tratamento de erros inatos do metabolismo. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/Wp3sZ8B9Qhx8PDKSmLfGzVh/?lang=p t&format=pd>

12. Murray, R.; Granner, D.; K.; Mayes, P. A. & Rodwell, V. W. - Harper: Bioquímica - São Paulo, 30a Ed., Ed. Atheneu, 2016.