

Porfíria aguda intermitente - afecções e tratamentos em pacientes transplantados e não transplantados: uma mini revisão

Isabela Junqueira Vieira¹, Isabelly Cristina Haubert Moreira¹, Maria Alice Cavalcante Sousa¹, Maria Eduarda Nunes Silva¹, Pedro Sardinha Leonardo Lopes Martins¹, Jivago Carneiro Jaime²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

RESUMO: As porfirias são doenças raras que possuem causas patológicas e hereditárias e são divididas em alguns grupos, dentre eles a hepática aguda que possui como subtipo de maior relevância clínica a porfíria aguda intermitente. A PAI apresenta como sintomas falhas nas funções hepáticas, neurotoxicidade, problemas de pele, entre outros, e as opções de tratamento ainda são limitadas. O objetivo desta mini revisão é analisar os sintomas e os protocolos clínicos utilizados em pacientes com porfíria aguda intermitente que levam ao transplante de fígado e/ou rim. A metodologia utilizada é uma mini revisão de caráter descritivo, que tem como critérios de inclusão estudos sobre porfíria e suas afecções renales e hepáticas, entre 2020 e 2023, na base de dados PUBMED. O presente estudo concluiu que houve resultados positivos no pós-transplante, como melhora dos ataques anuais de sintomas, aumento da taxa de sobrevivência, além da diminuição de proteínas e ácidos que corroboram para os efeitos da porfíria (porfobilinogênio-PBG e ácido delta-aminolevulínico-ALA). Além do transplante de órgãos, mudanças na dieta e uso do medicamento Givosiran são os principais achados no quesito tratamento. A mini revisão concluiu que a porfíria aguda pode ser tratada, com sucesso, com o transplante de fígado e/ou rim, que produz uma eficácia maior quando associada ao transplante de medula óssea e ao uso do medicamento Givosiran, com melhora na qualidade e expectativa de vida.

Palavras-chave:

Porfíria Aguda Intermitente. Protocolos Clínicos. Transplante de Fígado. Sinais e Sintomas.

INTRODUÇÃO

As porfirias são um grupo de patologias raras causadas por um defeito na produção de enzimas da que participam da síntese do grupo heme que compõem a molécula de hemoglobina, responsável pelo transporte de oxigênio no sangue. Essas doenças são divididas em dois grupos principais de classificação: hereditária e a segunda classificação é a adquirida. Em geral, os acometidos por essas doenças

sofrem de patologias associadas aos órgãos ou sistemas acometidos, pelo acúmulo dos precursores do grupo heme (FERREIRA, G.S.A., 2020).

Nesse sentido, há as porfirias hepáticas caracterizadas por dores abdominais agudas e neuropatias de diversas intensidades e porfirias eritropoéticas, que se manifestam por problemas na pele, mais frequentemente erupções de bolhas sensíveis à luz solar, crescimento de pelos e excreção de urina em tons avermelhados ou amarronzados (SIRCH, C. *et al*, 2022).

O termo porfiria se deriva da palavra grega *porphura*, que significa pigmento roxo. É uma doença antiga e suas primeiras descrições possivelmente foram escritas por Hipócrates. Bioquimicamente, a síntese da porfiria foi inicialmente explicada pelo bioquímico Felix Hoppe-Seylen, em 1874.

A doença em si é ainda pouco explorada, principalmente por conta de sua ocorrência ser rara. Até então com os estudos já existentes sobre a patologia se estabeleceram algumas formas de tratamento tais como: a indicação de uma dieta rica em carboidratos (que podem auxiliar na questão da dor e auxiliar na recuperação), uso de protetor solar, é de suma importância cuidar da pele do doente já que em decorrência da doença ela sofre com muitas alterações. Em geral, as opções de tratamento ainda se encontram muito limitadas (BAWANI, M. *et al*, 2020).

Muitos dos pacientes acometidos pelas porfirias acabam por necessitar de transplante de órgãos para sua sobrevivência, principalmente o transplante de fígado e rins. A fila de espera pelo transplante costuma levar cerca de 30 semanas e a maioria dos pacientes sobrevivem ao transplante. Algumas das possíveis complicações são: rejeição do órgão transplantado, infecções virais, trombose, obstrução ou rompimento do ducto biliar, infecção por herpes que ocasiona falência de múltiplos órgãos (LISSING, M. *et al* 2020). Desta forma, o presente estudo tem como objetivo analisar os protocolos clínicos e sintomas em pacientes com porfiria aguda intermitente que levam ao transplante de fígado e/ou rim.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma mini revisão integrativa de caráter descritivo, baseada em relatos de caso e estudo retrospectivo, com período de busca entre 2020 e 2023. A base de dados utilizada foi o National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED). Para construir essa revisão, foram utilizados os seguintes parâmetros: a escolha e análise do tema, com base na questão a ser respondida, a pesquisa dos descritores e palavras-chave, considerando os critérios de inclusão e exclusão, leitura e análise dos estudos da mini revisão integrativa, além da apresentação dos resultados e resposta da pergunta.

Os descritores utilizados foram: “Porfiria Aguda Intermitente”, “Protocolos Clínicos”, “Transplante de Fígado”, “Sinais e Sintomas”. Os critérios de inclusão dos estudos foram: estudos sobre

porfiria e suas afecções renais e hepáticas, disponíveis para leitura na base de dados em inglês, que apresentassem dados de pesquisa clínicos, estatísticos e epidemiológicos. Foram estudos de revisão, cartas ao editor, além de estudos não publicados na forma de artigo.

RESULTADOS

Ao decorrer dessa mini revisão integrativa, foi realizada a análise de cinco artigos, sendo 1 coorte retrospectivo, 2 relatos de caso e 2 ensaios randomizados, apresentados no Quadro 1. Dessa forma, segundo LISSING, M. *et al.* (2020), FERREIRA, G.S.A. *et al.* (2020), SIRCH, C. *et al.* (2022), BALWANI, M. *et al.* (2020) e SARDH, E. *et al.* (2019), a maioria dos casos que envolvem porfiria aguda intermitente (PAI), tem como resultado falência renal e hepática, sendo necessário transplante de fígado e rim sob indicação, devido a altas frequências de crises de porfirias. Foi registrado nos pacientes, antes da realização do transplante, altas taxas de deficiência neurológica como paresias, função motora prejudicada e dor neuropática. Foi descrito deficiências motoras, em casos mais graves, como dificuldade de deambulação, acometimento da musculatura respiratória e disartria. Além disso, percebe-se alta taxa de falência renal, tendo como resultado hemodiálise e dificuldades de regulação da pressão arterial. Como tratamento foi indicado uso de medicamentos como o Givosiran, uso de heme exógeno, análogos de hormônios liberadores de gonadotrofinas (GnRH) ou administração de dieta rica em carboidratos.

De acordo com LISSING, M. *et al.* (2020), FERREIRA, G.S.A. *et al.* (2020) e SIRCH, C. *et al.* (2022), que analisaram pacientes pré e pós transplantados, foi observado que antes da realização da cirurgia ocorreu alta taxa de porfobilinogênio (PBG) e ácido delta-aminolevulínico (ALA) na excreção urinária, já no momento pós transplante ocorreu significativa melhora na fala e movimentos finos, queda da taxa de ALA e PBG, sintomas amenizados com o controle de dieta rica em carboidratos, além de queda na quantidade de ataques anuais causados pela porfiria, após um ano de transplante. Vale ressaltar também que ocorreu uma taxa de sobrevida de 5 anos em pacientes com paresias motoras ou dependentes de cadeiras de rodas além de resultados positivos em pacientes que realizaram transplantes combinados de fígado e rim. Outrossim, os referidos estudos indicam que os fígados explantados continham significativo aumento dos depósitos de ferro devido a terapia realizada com heme exógeno antes do transplante e que após cirurgia, não ocorreu nenhum tipo de rejeição ao órgão recebido.

Ademais, segundo BALWANI, M. *et al.* (2020) e SARDH, E. *et al.* (2019) que analisaram o uso de Givosiran na porfiria aguda, relataram que 90% dos 48% que tinham alta frequência de ataques, tiveram efeito positivo na redução de tal quadro, já que o Givosiran resultou em quedas sustentadas nos níveis de RNA mensageiro do delta aminolevulinato síntese 1 (ALAS1), uma síntese do ALA, e também redução de PBG. Foram realizadas pesquisas sobre grupos que receberam a administração do Givosiran e grupos que receberam o placebo, tendo relatos de eventos adversos de gravidade leve ou moderada como reações

no local da injeção e náusea. Vale ressaltar que anticorpos contra o Givosiran não se desenvolveram em nenhum dos pacientes durante o estudo e nem ocorreu acúmulo de medicamento com injeções repetidas. Além disso, foi mencionado que a média anual de ataques foi 79% menor entre os pacientes que receberam duas injeções mensais de Givosiran e que o número anual de doses de hemina reduziu 64% entre os pacientes que receberam o Givosiran e 34% entre os indivíduos que receberam o placebo. Ademais, foi descrito que houve uma taxa 74% menor de ataques de porfiria no grupo que recebeu o Givosiran em relação ao grupo que recebeu o placebo, sendo analisado também significativa melhora dos níveis de ALA e PBG detectados na urina no grupo Givosiran.

Autor/Ano	Dese- nho de estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
LISSING, M. <i>et al.</i> (2020)	Coorte retros- pectivo	Identificar o prognóstico pós trans- plante hepá- tico na fun- ção renal, hepática e neurológica.	Pacientes com mais de 10 ata- ques anuais eram 74% dos transplantados hepáticos. 51% do total apresentava doença renal crônica estágio 2 ou maior. 20% fibrose estágio 2 hepática. Das mortes relatadas, 89% apresentou complicações re- nais, hepáticas ou múltipla dos órgãos. Nenhum dos pacientes teve ataque recorrente no ano após o transplante.	O comprometimento renal e/ou hepático é frequente- mente concomitante à por- firia hepática aguda e, não coincidentalmente, nos paci- entes com indicação de transplante de fígado. Esses que, em sua maioria, foram indicados por conta da alta frequência de ataques da doença, que afetava sua qualidade de vida.

FERREIRA, G.S.A. <i>et al.</i> (2020)	Relato de Caso	Relato de Caso	Paciente com falência renal. Disartria. Não conseguia realizar movimentos finos. Melhoras progressivas na fala e movimentos após transplante de fígado e rim.	Este caso demonstra que o transplante combinado de fígado é uma opção de tratamento benéfica nesses pacientes, pois além de restaurar a função renal protege os pacientes de novos episódios agudos de Porfíria Intermitente. Sendo assim, trata-se de um tratamento seguro e eficaz para esses pacientes, uma vez que também permite a recuperação progressiva de danos neurológicos anteriores.
SIRCH, C. <i>et al.</i> (2022)	Relato de Caso	Relato de Caso	Paciente pós-transplantado (2 anos) apresentou porfíria, com sintomas amenizados pela dieta rica em carboidratos.	Os sintomas apresentados pelo paciente idoso levam a possibilidade de um distúrbio da síntese do heme. Além disso, as complicações pós-transplante e os medicamentos usados podem ter contribuído para precipitar sua Porfíria, antes não diagnosticada.
BALWANI, M. <i>et al.</i> (2020)	Ensaio randomizado placebo-controlado, duplo-cego.	Reportar a eficácia e segurança do uso do Givosiran na porfíria aguda intermitente	48% tinham alta frequência de ataques da porfíria. Givosiran diminuiu em 90% esses ataques. Queda de $p < 0.001$ da enzima hepática ALA neurotóxica. Melhora da função renal, importante para pacientes que tinham doença renal crônica (1/3). Melhora nas dores em geral e redução nos usos de analgésicos	Demonstrou-se que, as injeções de givosiran uma vez por mês em pacientes que tiveram ataques de Porfíria resultaram, principalmente, em eventos adversos de baixo grau, reduções nos níveis induzidos de ALAS1 mRNA e níveis quase normalizados dos intermediários neurotóxicos ácido aminolevulínico delta e porfobilinogênio
SARDH, E. <i>et al.</i> (2019)	Ensaio randomizado placebo-controlado, duplo-cego	Avaliar a segurança, perfis de farmacocinética e farmacodinâmica do Givosiran em pacientes com porfíria aguda intermitente com mutação.	Durante o estudo, nenhum anticorpo foi desenvolvido para o Givosiran. Os Pacientes do grupo de intervenção apresentaram redução significativa no Ácido Aminolevulínico e porfobilinogênio quando comparado ao grupo placebo. Quanto aos eventos adversos comuns, são descritos: dor abdominal, diarreia e nasofaringite	Foi demonstrado que, entre os pacientes com porfíria aguda intermitente, aqueles que receberam givosiran tiveram uma taxa significativamente menor de ataques de porfíria e melhores resultados para múltiplas outras manifestações da doença do que aqueles que receberam placebo.

DISCUSSÃO

Como previamente SOONAWALA. *et al* (2004) demonstrou, a porfiria aguda intermitente pode ser tratada com sucesso com o transplante de fígado, além de reposição de enzimas hepáticas podem restaurar a excreção normal do ácido 5-aminolaevulinico e porfobilinogênio e prevenir ataques agudos de porfiria.

A concordar com a linha de evidências, SETH, A. *et al* (2007) também demonstrou a toxicidade das enzimas hepáticas aumentadas que podem resultar em cirrose e outras complicações, evidenciando o transplante hepático como benéfico para pacientes com doença hepática em estágio terminal/final. Cita que o transplante tem tido sucesso em pacientes com porfiria aguda intermitente e poderia ser considerado, no futuro, como tratamento válido para pessoas com ataques recorrentes.

Embasando os resultados do relato de caso escrito por SIRCH, C. *et al.* (2022), outro estudo exibiu um dos tratamentos primários para porfiria aguda o consumo da dieta balanceada, sendo 60% baseada em carboidratos complexos (Bonvosky and Barnard, 2000). PIMSTONE, NR. (2005) também evidenciou a alta recorrência dos casos de porfiria após o transplante de fígado. Em resposta a isso, o melhor tratamento seria o transplante de fígado associado ao transplante de medula óssea, que SETH, A. *et al* (2007) também fez referência como sendo importante prevenção ou estabilização de doenças hepáticas causadas pela porfiria, mesmo que não associado ao transplante hepático, em vez disso, podendo ser feito antes dele para, possivelmente, evitá-lo. O transplante de fígado é recomendado, então, quando há doença hepática causada pela porfiria.

Como preconizado pelos estudos mais antigos, foi provado nos mais recentes cinco artigos utilizados nesta mini-revisão a eficácia do transplante, tão como os fatores que levam a ele e os que amenizam os sintomas.

CONCLUSÃO

Dessa forma conclui-se que, de acordo com o que foi estudado quanto à Porfiria Aguda Intermitente, observa-se que os acometidos por essa rara patologia, desenvolvem, devido ao acúmulo de metabólitos neurotóxicos, diversos sintomas neuroviscerais agudos, que os prejudicam viver de uma forma digna. Com isso, ao longo do estudo para melhor entender a PAI, foi analisado que, mesmo sendo pouco explorada em estudos atuais, devido sua rara ocorrência, não há uma cura para esse grupo de patologias. No entanto, ao analisar relatos de caso sobre o tema, é perceptível que a maioria dos casos, ao apresentar falência renal e hepática, a indicação de transplantes se fez necessária, o que levou melhorias significativas nos pacientes estudados, principalmente, com a terapia realizada com heme exógeno.

Além disso, foi demonstrado, o uso, também eficaz no tratamento, de Givosiran, pois foi demonstrada uma redução significativa na média anual de ataques de porfiria. O estudo atingiu seus objeti-

vos de forma eficaz, uma vez que demonstrou resultados expressivos na melhoria de sintomas que afetavam o dia a dia dos pacientes e articulou bem os sinais clínicos da doença. Para além dessa observação, pode-se perceber lacunas em relação a quantidade de estudos presentes e com análises prospectivas, com o intuito de mostrar, principalmente em pacientes com ataques recorrentes, como ele se portou ao longo dos anos. Sendo assim, é certa a relevância desta mini-revisão ao demonstrar, de forma objetiva e clara a PAI, seus sintomas e diversos tratamentos qualificados.

REFERÊNCIAS

BALWANI, M. *et.al*. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. **The New England Journal of Medicine**, vol 382, n.24, 2023. Acesso em 04/02/2023. Disponível em: [nejm.org](https://www.nejm.org)

SARDH, E. *et.al*. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. **The New England Journal of Medicine**, vol 380, n.6, 2019. Disponível em: [nejm.org](https://www.nejm.org)

SIRCH, C. *et.al*. Diagnosis of acute intermittent porphyria in a renal transplant patient: A case report. **World Journal of Transplantation**, vol 12:8-14, 18/02/2022. Disponível em: <https://www.wjgnet.com>

FERREIRA, G. *et.al*. Combined Liver and Kidney Transplant in Acute Intermittent Porphyria: A Case Report. **American Journal of Case Reports**, 2020.

LISSING, M. *et.al*. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria. **Liver Transplantation**, vol. 27, pag. 491-501, 2021.

BONKOVSKY, H. *et.al*. The Porphyrias. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, vol 3, pag. 487-499, 2000.

SETH, A. *et.al*. Liver transplantation for porphyria: Who, when, and how? In Liver Transplantation. **American Association for the Study of Liver Diseases**, vol. 13, issue 9, pag. 1219–1227, 2007.