

CONDUTAS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM ACIDURIA GLUTÁRICA TIPO 1: ALIMENTAÇÃO E SUPLEMENTAÇÃO

Daniel Gomes Resende

Douglas Roberto Guimarães Silva

Discente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.
E-mail para contato: danielgomesresende@gmail.com
Docente do Curso de Nutrição do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN.

RESUMO - A acidúria glutárica tipo 1 (AG-1) é um distúrbio neurometabólico autossômico recessivo do metabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano, causado pela deficiência da enzima glutaril-CoA desidrogenase (GCDH). Essa deficiência resulta no acúmulo de ácido glutárico e outros metabólitos tóxicos nos tecidos corporais. A AG-1 tem uma incidência estimada de 1:90.000 a 1:120.000 recém-nascidos em todo o mundo, sendo mais comum em certos grupos étnicos, como a comunidade Amish e os Xhosa. A doença é caracterizada por lesões no sistema nervoso central, principalmente no estriado, e pode causar distúrbios progressivos do movimento e danos neurológicos graves. Embora o diagnóstico e o tratamento precoces tenham melhorado o prognóstico, cerca de 35% dos pacientes ainda desenvolvem sequelas neurológicas graves. A terapia nutricional desempenha um papel importante no manejo da AG-1, incluindo restrição de lisina e triptofano na dieta, suplementação de L-carnitina e monitoramento cuidadoso da ingestão de nutrientes. O objetivo do tratamento nutricional é reduzir o acúmulo de metabólitos tóxicos e garantir um crescimento adequado, prevenindo complicações a longo prazo. O acompanhamento regular e individualizado é essencial para ajustar as recomendações nutricionais de acordo com as necessidades de cada paciente em diferentes fases da vida. A suplementação de L-carnitina desempenha um papel importante no tratamento, ajudando a prevenir a deficiência de carnitina e melhorando o resultado neurológico. Além disso, é importante monitorar o ganho de peso e a ingestão calórica em crianças e garantir uma nutrição adequada para evitar a desnutrição e deficiências de nutrientes.

Palavras-chave: 1. Acidúria Glutárica tipo 1. 2. Glutaril - CoA desidrogenase. 3. Lisina. 4. Nutrição. 5. Triptofano. 6. Ácido glutárico.

1 INTRODUÇÃO

Acidúria glutárica tipo 1 é um distúrbio neurometabólico autossômico recessivo do metabolismo da lisina, hidroxilisina e triptofano causado pela deficiência hereditária da glutaril-CoA desidrogenase (GCDH) com uma incidência mundial estimada de 1:90 000 – 1:120 000 recém-nascidos e mais de 600 indivíduos afetados relatados na literatura desde a primeira descrição em 1975 (Rapaz et al. 2022).

GA-1 é um distúrbio autossômico recessivo de degradação defeituosa de L-lisina, L-hidroxilisina e L-triptofano, devido à deficiência da enzima glutaril-CoA desidrogenase. Essa deficiência enzimática resulta em um acúmulo de ácido glutárico, ácido glutacônico, ácido 3-hidroxi glutárico e glutaril carnitina (C5DC) nos tecidos corporais, que podem ser medidos por testes urinários para ácidos orgânicos (Bhanudeep et al. 2022).

O acúmulo desses ácidos orgânicos junto com a depleção secundária de carnitina devido ao aumento da formação de C5DC leva a danos neuronais excitotóxicos e disfunção

mitocondrial. Apesar do diagnóstico e tratamento precoces, 35% dos pacientes desenvolvem sequelas neurológicas graves (Bhanudeep et al. 2022).

A incidência estimada é de 1:100.000 recém-nascidos. No entanto, certos grupos étnicos (Xhosa na África do Sul, comunidade Old Order Amish no país de Lancaster, etc.) têm maior prevalência (1:250) e gravidade clínica (Bhanudeep et al. 2022).

Pelo menos cinco populações com maior frequência de portadores (até 1:10) e incidência (até 1:250) são conhecidas, ou seja, a Comunidade Amish no Condado de Lancaster, Pensilvânia, Estados Unidos, as Primeiras Nações Oji-Cree em Manitoba e Ontário Ocidental, Canadá, os viajantes irlandeses na República da Irlanda e no Reino Unido, o Lumbee na Carolina do Norte, Estados Unidos e os Xhosa e outros subgrupos da população sul africana (Rapaz et al. 2022).

A acidúria glutárica tipo 1 (GA-1) é uma acidúria orgânica cerebral caracterizada por uma lesão estriatal e um distúrbio progressivo do movimento. A lesão neurológica é muitas vezes precipitada por uma doença intercorrente nos primeiros três anos de vida, embora aproximadamente 10-20% dos pacientes afetados tenham uma apresentação insidiosa. Historicamente, 80-90% dos pacientes não diagnosticados e não tratados desenvolveram necrose estriada, embora a triagem neonatal tenha mudado drasticamente a história natural desta doença. Com diagnóstico precoce e intervenção médica agressiva durante a doença aguda, a maioria dos pacientes permanece saudável na idade adulta, enfatizando a importância do tratamento (Bernstein et al. 2020).

Adultos com AG-1 podem apresentar uma variedade de sintomas neurológicos, incluindo dores de cabeça crônicas, neuropatia periférica, anormalidades da substância branca e nódulos subependimários. Essas apresentações de início tardio são consistentes com uma deterioração neurológica crônica em oposição à crise encefalopática aguda e subsequente lesão estriatal que ocorre nos primeiros anos de vida (Bernstein et al. 2020).

A deficiência de GCDH resulta no acúmulo de ácido glutárico (GA), ácido 3-hidroxi glutárico (3-OH-GA), ácido glutacônico e glutarilcarnitina (C5DC) que podem ser detectados em fluidos corporais (urina, plasma, líquido cefalorraquidiano [CSF]) e tecidos usando cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS) ou espectrometria de massa em tandem de ionização por eletrospray (MS/MS), respectivamente (Rapaz et al. 2022).

Devido ao fato da patologia ser extremamente rara na maioria das populações mundiais, o conteúdo científico focado na parte alimentar e suplementar é escasso e até incompleto. Pensando nisso objetivou-se analisar através de uma revisão integrativa da literatura, a conduta nutricional a ser aplicada no paciente com AG1, variando para a fase aguda ou crônica da doença.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa que se constitui pela busca de informações sobre alimentação e suplementação, condutas nutricionais para diferentes momentos na vida do paciente e listagem de quantidades aceitáveis de cada nutriente que é considerado um fator chave no prognóstico da doença, visando a redução dos danos irreversíveis.

Por se tratar de uma pesquisa exploratória com abordagem qualitativa, foram analisadas publicações da área da saúde possibilitando identificar a produção científica sobre a temática abordada, entendendo-a, a fim de esclarecer aspectos conceituais e ideias relacionadas às diferentes condutas nutricionais em indivíduos que possuem Acidúria Glutárica tipo 1.

Utilizando-se nesta pesquisa as bases eletrônicas National Library of Medicine (PUBMED) e do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscou-se por palavras-chaves em inglês: Glutaric Aciduria type 1 and Nutrition.

O recorte temporal adotado foram estudos publicados nos últimos cinco anos, em periódicos internacionais no âmbito da saúde, aplicando-se nestes os critérios de inclusão e exclusão. Destes estudos, foram excluídos aqueles que não respondiam ao problema de pesquisa, estudos constatados em mais de uma base de dados, teses, dissertações.

Destas combinações de descritores, filtros e critérios, localizou-se 13 publicações, sendo que após leitura dos mesmos, a amostra resultou em 7 artigos, analisados os instrumentos, coletando-se títulos, formação acadêmica dos autores, objetivos, resultados e recomendações.

Nesse sentido, houve a leitura na íntegra dos artigos, permitindo a avaliação crítica e coleta dos dados e, por fim, a releitura dos resultados para identificar elementos que se destacam, repetem, aproximam e/ou distanciam-se entre eles.

3 RESULTADOS

Inseriu-se na análise deste estudo 7 artigos que mostraram conter informações importantes sobre como agir nutricionalmente com o paciente, iniciando em fatores básicos como o que é a patologia, formas de detectar tanto no primeiro contato como em momentos de pico dos sintomas, condutas e cuidados que devem ser tomados na alimentação e quais suplementos realmente demonstram ser interessante para diminuir o acúmulo de metabólitos tóxicos, baseando sempre na literatura atual.

Os artigos analisados são dos últimos 05 anos compreendendo os anos de 2018 a 2023 e a PUBMED foi a base eletrônica com maior número de artigos escolhidos, sendo que, o

Repositório e arquivo aberto de Zurique, da Universidade de Zurique e publicações Americanas como periódicos com maior número de artigos identificados dentro da temática. Ressalta-se que a busca pelos dados da pesquisa iniciou-se em Março, mas foram selecionados todos artigos presentes nas bases de dados até 1º de maio de 2023.

Posteriormente, partiu-se para a estruturação, comparação e a associação das informações para redigir o artigo, permitindo inclusive observar aproximações e distanciamento de ideias entre os autores.

Quanto aos aspectos metodológicos destacam-se pesquisas quantitativas com acompanhamento com os pacientes e revisão de literatura. O estudo com maior possibilidade de acontecer nas publicações de pesquisas quantitativas foi o multicêntrico nacional, que é um ensaio observacional prospectivo, não randomizado e não controlado para pacientes com AG1.

Quadro 1 – Descrição dos artigos publicados e incluídos na revisão integrativa segundo o título, autores, base de dados, periódico, objetivo, resultado e conclusão.

A r t i g o n o	Título do artigo	Autores	B a s e d e d a d o s	P e r i ó d i c o	Objetivo	Resultado	Conclusão

A1	Evolução Clínica e Nutricional de 24 Pacientes com Acidúria Glutárica Tipo 1 em Acompanhamento em um Centro Especializado em Erros Inatos do Metabolismo no Chile	Carolina Arias; Isabel Hidalgo; Maria Florencia Salazar; Juan Francisco Cabello; Felipe Penaloza; Pilar Pereira; Alf Valente; Karen Fuenzalida; Patricio Guerrero; Verónica Cornejo	L I L A C S	J o r n a l d e E r r o s d o M e t a b o l i s m o e T r i a g e m	Caracterizar a evolução clínica e nutricional de 24 pacientes chilenos com AG-1 em acompanhamento ativo no Laboratório de Genética e Doenças Metabólicas do Instituto de Nutrição e Tecnologia de Alimentos (INTA), Dr. Fernando Monckeberg, Universidade do Chile	5/6 pacientes com evolução favorável seguiram o protocolo nutricional tanto para ingestão de PS ou proteínas intactas quanto de Lys, conforme recomendações. Foi demonstrado que a suplementação de L'Carnitina é importante no tratamento de AG-1, uma vez que contribui para prevenir a deficiência de carnitina e, em combinação com recomendações reais de manejo nutricional, parece melhorar o resultado neurológico. Sugere-se iniciar a suplementação com a dose de 100 mg/kg/dia, mas é necessário medir periodicamente o valor plasmático de carnitina livre e ajustar a dose de acordo com a faixa de referência estabelecida pelo laboratório	É necessário incorporar o GA-1 no Programa de Triagem Neonatal do Chile, pois os sintomas e sinais anteriores à crise encefalopática costumam ser inespecíficos e consequências neurológicas de um diagnóstico tardio são invalidantes, como mostrado neste estudo
A2	Impacto de variáveis intervencionistas e não intervencionistas na avaliação antropométrica desenvolvimento a longo prazo na acidúria glutárica tipo 1: uma perspectiva nacional estudo multicêntrico	Märtner, EM Charlotte; MAIER, Esther M ; Mengler, Katharina; Thimm, Eva ; Schiergens, Catarina A ; Marquardt, Thorsten; SANTER, René ; Weinhold, Natalie; Marquardt, Iris; Das, Anibh M; Freisinger, Peter; Grünert, Sarah C ; Vossbeck, Judith; Steinfeld, Robert;	P U B M E D	R e p o s i t ó i o A r q u i v o	Investigar o desenvolvimento antropométrico e neurológico a longo prazo de pacientes com AG1 até a adolescência e avaliar o impacto de parâmetros intervencionistas e não intervencionistas no peso corporal, comprimento corporal, índice de massa corporal (IMC) e perímetro cefálico, bem	Nenhum dos pacientes apresentou sintomas neurológicos irreversíveis no momento do diagnóstico e, na última visita, a maioria dos pacientes (n = 53; 67%) ainda não havia desenvolvido sintomas motores. Vinte pacientes (25%) sofriam de DM distônica, n = 1 (1%) apresentava ataxia, enquanto n = 5 (6%) apresentava anormalidades neurológicas menores, como déficits motores finos. O tipo de início da DM foi agudo após CE em nove casos (45%) e insidioso em 11 casos (55%). A distonia foi leve em oito pacientes, moderada (n = 7) ou grave (n = 5) na última visita.	Este estudo mostra que o tratamento de acordo com as recomendações das diretrizes no GA1 é seguro e garante o desenvolvimento antropométrico normal até a adolescência com variações específicas de gênero e excretor, enquanto o TE tardio com DM grave concomitante é a principal causa de mau resultado antropométrico em triados indivíduos com AG1.

	<p>Baumgartner, Matthias R; Beblo, Skadi; Dieckmann, Andréa; Näke, Andrea; Lindner, Martin; Heringer-Seifert, Jana; Lenz, Dominic; Hoffmann, Georg F ; Mühlhausen, Chris; Ensenauer, Regina; Garbade, Sven F ; Kölker, Stefan; Rapaz, Nikolas</p>	<p>A b e r t o d e Z u r i q u e</p>	<p>como no resultado neurológico.</p>	<p>Durante o acompanhamento prospectivo, o grau de DM permaneceu inalterado em 14 pacientes, enquanto o agravamento foi encontrado em cinco pacientes (dos quais quatro tiveram início insidioso) e melhora em um</p>	
--	---	--	---------------------------------------	---	--

						distúrbios de imagem corporal.
A3	Inconsistências no manejo nutricional da acidúria glutárica tipo 1: uma pesquisa internacional	Laurie Bernstein; Curtis R. Coughlin; Morgan Drumm; Steven Yannicelli; Fran Rohr	MSDPIjournal Publications	Entender as abordagens para o manejo da dieta para pacientes identificados pela triagem neonatal com menos de 6 anos de idade em comparação com o manejo após a liberalização da dieta, bem como para obter uma visão mais ampla sobre como os médicos definem a dieta liberada	Os resultados da pesquisa mostrando que 87% dos entrevistados usam alimentos medicinais à base de aminoácidos como parte integrante do plano de dieta em crianças menores de 6 anos de idade é complementar às diretrizes atuais e anteriores. A maioria dos médicos (95%) não recomenda a suplementação de L-arginina (além do que está contido em alimentos medicinais) mas calcula a contribuição dos alimentos medicinais à base de aminoácidos. Menos da metade dos entrevistados (45%) recomenda a liberalização da dieta após os 6 anos de idade em pacientes que foram identificados por triagem neonatal e não tiveram lesão estriatal. Vinte por cento dos entrevistados “nunca” liberalizam a dieta. A maioria dos médicos entrevistados permite que bebês com GA-1 recebam uma quantidade limitada de leite materno em suas dietas; 50% das entrevistadas permitem a alimentação no peito e 20% permitem que o leite materno ordenhado seja oferecido na mamadeira. Dez por cento não recomendam a amamentação. Outros 20% dos entrevistados escolheram “outros”; muitos comentaram que ainda não haviam enfrentado a decisão sobre a amamentação, seja porque ainda não tiveram a oportunidade ou porque seus pacientes já estavam alimentados com fórmula quando se apresentaram.	O GA-1 é um desafio para gerenciar a nutrição alimentar porque os biomarcadores típicos, como aminoácidos ou ácidos orgânicos, não são bons correlatos para avaliar a adequação da dieta de um paciente, nem estão relacionados aos resultados do paciente. Consequentemente, as abordagens de manejo nutricional para pacientes com AG-1 são divergentes entre os médicos. Embora nesta pesquisa tenha havido concordância entre os que responderam às diretrizes atuais

						<p>do GA-1, ainda há incerteza sobre a melhor forma de aconselhar as famílias e os pacientes sobre a otimização da dieta e o tempo para liberalização. O que é necessário é uma definição mais clara do que significam as dietas “liberalizadas” e “controladas por proteínas”, bem como a consideração de se apenas atender aos requisitos mínimos de proteína é o gerenciamento nutricional ideal uma vez que a dieta seja liberalizada</p>
--	--	--	--	--	--	---

A 4	Distúrbios hereditários do metabolismo da lisina: uma revisão	Juliette Boucher Manuel Schiff	O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s B M E D	Avaliar o metabolismo da Lisina em duas doenças específicas: GA1 e PDE	Resultados ótimos foram relatados para pacientes para os quais o tratamento foi iniciado precocemente; no entanto, coortes maiores e dados de longo prazo com testes neurocognitivos extensivos são obrigatórios.	Os erros inatos do metabolismo relacionados à lisina compreendem 2 entidades principais, GA1 e PDE, ambas passíveis de terapia eficaz: dieta restrita em lisina/triptofano juntamente com suplementação de l-carnitina em GA1 e piridoxina em PDE. Em ambos os distúrbios, a concentração plasmática de lisina não é elevada
--------	---	-----------------------------------	--	--	---	--

		<p>Shagun Kaur; Stephanie L. Campbell; David W. Stockton</p>	<p>o n a l</p>	<p>A m e r i c a n J o u r n a l o f m e d i c a l g e n e t i c s</p> <p>M E D I C I N E</p> <p>Relatar dois pacientes com distúrbios metabólicos subjacentes, acidemia propiônica e acidúria glutárica tipo 1, e discutir sua apresentação clínica, bem como seu manejo infeccioso e metabólico.</p>	<p>Este relatório demonstra que uma infecção por SARS-CoV-2 em um paciente com distúrbio metabólico pode se apresentar como uma crise metabólica típica. A crise metabólica deve ser manejada como de costume, com fornecimento de aumento de calorias e manejo dietético. Um hospitalista ou intensivista, dependendo da acuidade da apresentação, e a equipe de doenças infecciosas devem estar envolvidos no manejo de COVID-19 ou MIS-C e quaisquer complicações associadas</p>	<p>COVID-19 raramente foi relatado em pacientes pediátricos com IEMs, pode-se supor que medidas aumentadas para isolá-los foram bem-sucedidas ou podem ter uma apresentação leve ou assintomática, mas correm o risco de descompensação metabólica como em qualquer outra infecção. Precauções de higiene padrão devem ser tomadas, pois crianças de todas as idades são suscetíveis a infecções sintomáticas. Crianças com distúrbios metabólicos são uma população de alto risco devido ao risco de descompensação metabólica que pode levar a um curso mais complicado, como seria com a maioria das outras doenças</p>
--	--	--	----------------------------	--	---	--

						infeciosas.
6	<p>Recomendações para diagnosticar e tratar indivíduos com acidúria glutárica tipo 1: Terceira revisão</p>	<p>Rapaz, Nikolas; Mühlhausen, Chris; Maier, Esther M ; Ballhausen, Diana; Baumgartner, Matthias R; Beblo, Skadi ; Burgard, Peter; Chapman, Kimberly A; Dobbelaere, seca; Heringer-Seifert, Jana; Fleissner, Sandra; Grohmann-Held, Karina; Hahn, Gabriele; Harting, Inga; Hoffmann, Georg F ; Jochum,</p>	<p>P R U B M E D A r e i t o n o e r q u i v o A b e r t</p>	<p>O objetivo desta terceira revisão de recomendações é reavaliar recomendações anteriores e formular recomendações revisadas e para novos tópicos, novas recomendações para diagnóstico e tratamento com base nas melhores evidências disponíveis, na experiência clínica e nas perspectivas dos indivíduos afetados.</p>	<p>Desde a implementação de AAMs livres de lisina e com redução de triptofano, a deficiência de triptofano não foi relatada em indivíduos recebendo esses AAMs. Se houver suspeita clínica de deficiência de triptofano, o nível plasmático de triptofano deve ser medido usando HPLC ou MS/MS, pois o triptofano não pode ser medido com precisão pela análise convencional de aminoácidos. A suplementação de carnitina compensa a depleção secundária de carnitina livre e, em combinação com tratamento dietético, tem um impacto positivo no resultado neurológico. Efeito seletivo de carnitina no resultado no exame permanece desconhecido. O status da carnitina também fornece informações úteis sobre a adesão ao tratamento. Não há análises sistemáticas sobre as diferenças entre as concentrações de carnitina livre no plasma versus DBS. Ácidos orgânicos: A quantificação de GA urinário e 3-OH-GA bioquimicamente confirma o diagnóstico GAI e classifica os pacientes como</p>	<p>Esta terceira revisão é baseada nos resultados de uma reunião do GDG em 21 de setembro de 2021 em Kassel, Alemanha, bem como quatro reuniões virtuais, com a participação de 23 especialistas internacionais em medicina metabólica, neurologia infantil, bioquímica clínica, genética, nutrição, (neuro -) radiologia e psicologia,</p>

		<p>Frank; Karall, Daniela; Konstantopoulos, Vassiliki ; Krawinkel, Michael B; Lindner, Martin; Märtner, EM Charlotte; Nuoffer, JeanMarc; Okun, Jürgen G; Plecko, Bárbara; Posset, Roland; Sahm, Katja; Scholl-Bürigi, Sabine; Thimm, Eva ; Walter, Madalena; Williams, Monique; e outros</p>	<p>o d e Z u r i q u e</p>		<p>HE ou LE. Enquanto GA e 3-OH-GA permanecem elevados na maioria dos pacientes, também foi relatada diminuição inicial em pacientes com HE após o início do tratamento de manutenção, mas não em LE. Um subgrupo de pacientes com EH (denominador intermediário) com concentrações de GA moderadamente elevadas antes do tratamento (100-1000 mmol/mol de creatinina) mostra diminuição para a faixa de LE sob tratamento de manutenção</p> <p>As concentrações urinárias ou plasmáticas de GA e 3-OH-GA não se correlacionam com o curso clínico, risco de desenvolver aguda-ou início insidioso, DM e função renal e, portanto, não são úteis como biomarcadores</p> <p>Aminoácidos:A análise quantitativa dos aminoácidos plasmáticos visa avaliar a oferta de aminoácidos essenciais em pacientes com dieta pobre em lisina. Não há correlação clara entre as concentrações plasmáticas de lisina e a ingestão de lisina.Embora a concentração 'ideal' de lisina dentro da faixa normal específica para a idade seja desconhecida, as concentrações de aminoácidos essenciais em pacientes com uma dieta pobre em lisina com suplementação de AAM e resultado neurológico favorável mostraram estar principalmente dentro da faixa normal.Além disso, os perfis de aminoácidos plasmáticos podem ser úteis para detectar desvios das recomendações de tratamento de manutenção.</p> <p>O aumento da frequência de disfunção renal crônica em pacientes adolescentes e adultos foi relatado como uma nova manifestação de doença extra neurológica que aparece independentemente do fenótipo neurológico. Pacientes acompanhados prospectivamente identificados por NBS mostraram declínio leve da função renal (n =3 DRC estágio 2;n = 10 IRC intermitente estágio 2-3a) independentemente do</p>	<p>revisando edições anteriores e comparando com a literatura atual se os parâmetros continuam válidos ou precisam ser atualizados</p>
--	--	--	--	--	--	--

					<p>subtipo bioquímico ou da qualidade do tratamento desde a idade escolar até a adolescência e a idade adulta. A relevância clínica não é clara e, de acordo com a literatura e a experiência do GDG, nenhum dos pacientes foi submetido à diálise. Além disso, insuficiência renal aguda foi descrita em um único paciente, incluindo um caso de síndrome hemolítico-urêmica atípica letal</p>	
--	--	--	--	--	---	--

A 7	<p>O desafio da desnutrição aguda grave em erros inatos do metabolismo: a alimentação medicinal sozinha é suficiente?</p>	<p>Bhanudeep Singanamalla; Pradip Paria; Renu Suthar; Arushi G. Saini; Savita V. Attri</p>	<p>P U B L I C A T I O N A R I O</p>	<p>J o r n a l d e M e d i c i n a</p> <p>Descrever um menino de 18 meses com AG-1 apresentando sinais de desnutrição aguda grave. Ele foi administrado com uma combinação de alimentos médicos e caseiros</p>	<p>A criança aos poucos perdeu o edema e começou a ganhar peso. A dieta foi gradualmente alterada para uma combinação de alimentos medicinais e caseiros, juntamente com suplementos de aminoácidos isentos de lisina e reduzidos em triptofano em quantidades adequadas para o peso. A lisina foi restrita a 85mg/kg/dia, triptofano a 15mg/kg/dia, arginina a 100mg/kg/dia e pantotenato a 600 µg/kg/dia. Medicamentos anti distonia e suplementação de zinco, cálcio, carnitina, riboflavina e ferro foram administrados em doses apropriadas. Aos 3 anos de idade, seu peso era de 10 kg com ganho de peso consistente (10 g/ dia) com 1,5 g/kg/dia de proteínas e 150 kcal/kg/dia e ganho de marcos motores e estado de alerta</p>	<p>Neste artigo foram discutidos os desafios no manejo nutricional de uma criança pequena com AG-1 e a reabilitação nutricional com uma combinação de alimentos medicinais e caseiros. Este caso também destaca a importância do acompanhamento frequente dos parâmetros nutricionais de crescimento dessas crianças, principalmente nos primeiros anos de vida. O manejo nutricional do GA-1 representa um desafio clínico em ambientes com recursos limitados devido à impossibilidade de alimentos medicinais ao longo da vida, ausência de biomarcadores para orientar a decisão do tratamento, falta de acompanhamento frequente e monitoramento do peso</p>

As diretrizes mostram-se seguras até a idade de 6 anos em pacientes tratados. De acordo com a diretriz, a ingestão de lisina deve continuar limitada após os 6 anos de idade devido ao curso incerto da doença neurológica e extra neurológica a longo prazo, incluindo disfunção renal em pacientes adolescentes, relatórios sobre anormalidades extra estriatais progressivas, como doença da substância branca, nódulos subependimários ou tumores do SNC e curso clínico progressivo em pacientes diagnosticados tardiamente (Märtner et al. 2021).

A diretriz de consumo recomendada é segura até a adolescência e início da idade adulta, garantindo um crescimento normal e prevenindo a desnutrição na grande maioria dos pacientes. Nenhum dos pacientes desenvolveu novos sintomas motores maiores ou menores após os 6 anos de idade, demonstrando que a dieta controlada por proteínas após os 6 anos de idade é eficaz e promove um resultado neurológico favorável, no entanto, o impacto a longo prazo do tratamento dietético, especialmente no resultado incerto como em danos extra estriatais ou renal e outras anormalidades ainda precisam ser elucidadas. Digno de nota, desvios nutricionais das recomendações atuais estão associados a um risco aumentado de desenvolver DM de início insidioso (Märtner et al. 2021).

Os erros inatos do metabolismo relacionados à lisina compreendem 2 entidades principais, AG1 e PDE, ambas passíveis de terapia eficaz: dieta restrita em lisina/triptofano juntamente com suplementação de l-carnitina em GA1 e piridoxina em PDE (Bouchereau e Schiff, 2020).

A carnitina deve ser suplementada ao longo da vida com o objetivo de manter a concentração de carnitina livre em plasma ou manchas de sangue seco dentro do intervalo de referência (Rapaz et al. 2022).

Foi demonstrado que a suplementação de L'Carnitina é importante no tratamento de AG-1, uma vez que contribui para prevenir a deficiência de carnitina e, em combinação com recomendações reais de manejo nutricional, parece melhorar o resultado neurológico (Arias et al. 2021).

O consenso atual é continuar o tratamento além dos 6 anos de idade, portanto, a manutenção da monitorização com acompanhamento clínico e/ou laboratorial (níveis de carnitina livre) pode ser considerada nesse grupo (Arias et al. 2021).

O comprometimento nutricional progride continuamente com a idade até a adolescência e a idade adulta, destacando a necessidade de supervisão intensiva e adaptação da ingestão de proteínas, calorias e micronutrientes, individualização dos planos de tratamento ou alimentação por sonda (intermitente), se necessário. Os pacientes afetados podem ter aumento da demanda de energia apesar da imobilidade ou mesmo redução da demanda de energia e, portanto, deve ser cuidadosamente monitorado. Como os pacientes severamente afetados frequentemente

também sofrem de discinesia orofacial, cuidados especiais interdisciplinares e conceitos nutricionais são necessários para garantir nutrição adequada a esses pacientes (Märtner et al. 2021).

O monitoramento rigoroso do ganho de peso e ingestão é crucial para bebês. Se houver uma ingestão menor devido a vômitos excessivos, falha no ganho de peso e problemas de alimentação, a alimentação enteral, funduplicatura ou gastrostomia é uma opção valiosa para manter o suprimento de energia. O suprimento inadequado de calorias e aminoácidos essenciais pode levar à desnutrição, retardo do crescimento e deficiência de ferro e zinco (Bhanudeep et al. 2022).

Uma situação foi demonstrada em um estudo feito em ratos, enquanto a alta ingestão oral de lisina leva ao aumento das concentrações cerebrais de AG e subsequentemente a danos neurológicos irreversíveis em Gcdh-ratos deficientes, uma dieta pobre em lisina reduz significativamente as concentrações cerebrais de metabólitos neurotóxicos (Märtner et al. 2021).

A grande maioria dos indivíduos permanece assintomática se o tratamento de manutenção e emergência for iniciado no período neonatal antes do início dos sintomas e for mantido continuamente de acordo com as recomendações da diretriz. Esse efeito positivo foi recentemente confirmado em uma meta-análise incluindo 647 pacientes em todo o mundo. A dieta com baixo teor de lisina é segura e permite o desenvolvimento antropométrico normal até o início da idade adulta na maioria dos indivíduos, enquanto a DM grave está associada ao comprometimento do desenvolvimento de peso e comprimento (Rapaz et al. 2022).

Em teoria, o mecanismo competitivo de lisina e arginina para captação cerebral através do transportador CAT1 através da barreira hematoencefálica pode ser explorado para o tratamento que foi denominado 'terapia dietética complementar'. No entanto, apenas doses supra-fisiológicas de suplementação de arginina usadas no modelo animal resultaram em diminuição adicional das concentrações de GA e 3-OH-GA. No mesmo estudo, a dieta com baixo teor de lisina demonstrou ser muito mais eficaz na redução dos níveis cerebrais de metabólitos neurotóxicos (Rapaz et al. 2022).

Riboflavina: Embora os efeitos bioquímicos (diminuição das concentrações de GA e 3-OH-GA) após a suplementação com riboflavina foi relatada, não há evidências de que a riboflavina melhore o resultado clínico. Não existe nenhum protocolo padronizado para avaliação da responsividade à riboflavina e nenhum genótipo preditivo é conhecido. A riboflavina pode causar sintomas gastrointestinais adversos, como náusea e dor abdominal (Rapaz et al. 2022).

4 DISCUSSÃO

Após analisar as informações dos estudos detalhadamente, os dados foram comparados entre si para poder chegar no que seria considerado o valor de consumo mais seguro para os pacientes com AG1, nas diferentes idades e momentos metabólicos em suas vidas.

O tratamento metabólico combinado consiste em tratamento de manutenção (dieta com baixo teor de lisina, suplementação oral de carnitina) e tratamento intermitente intensificado de emergência (durante episódios potencialmente indutores de catabolismo como infecções febris ou períodos de jejum perioperatório) e deve ser iniciado imediatamente quando houver suspeita de GA1 (Rapaz et al. 2022).

A atenção à análise laboratorial do paciente é de extrema importância, os níveis séricos devem ser mantidos em valores ideais.

As concentrações de aminoácidos plasmáticos devem ser regularmente quantificadas em pacientes com dieta pobre em lisina (3-4 h pós-prandial) e ser mantido dentro da faixa normal específica para a idade conforme descrito na tabela 5 (Rapaz et al. 2022).

A concentração de carnitina livre no plasma ou em manchas de sangue seco deve ser monitorada regularmente em todos os indivíduos com AG1. A concentração mínima de carnitina livre (pelo menos 12 h após a última administração) deve ser mantida dentro do intervalo de referência (Rapaz et al. 2022).

A análise das concentrações urinárias de GA e 3-OH-GA não deve ser usada para monitoramento ou adaptação de tratamento (Rapaz et al. 2022).

A solicitação de exames deve ser rotineira e os prazos devem ser respeitados, o monitoramento próximo do paciente demonstra uma melhora no prognóstico.

TABELA Monitoramento laboratorial de rotina

Parâmetro	Justificativa	Frequência na idade			
		0 a 1 ano	1 a 6 anos	> 6 anos	> 18 anos
Aminoácidos (plasma)	Estado nutricional geral	Todo 3 meses	Todo 6 meses	Todo 12 meses	Todo 12 meses
Estado da carnitina (plasma, soro ou DBS)	Depleção secundária de carnitina, conformidade	Todo 3 meses	Todo 6 meses	Todo 12 meses	Todo 12 meses
Creatinina, cistatina C, TFG Se aplicável, mancha de urina	Função renal ^a	-	-	Todo 12 meses	Todo 12 meses
Hemograma completo, cálcio, fósforo, albumina, enzimas hepáticas, paratormônio, ferritina, vitamina B12, fosfatase alcalina, CK	Nutrição geral e metabólica estado, metabolismo ósseo ^b	Somente nas anormalidades clínicas, ou seja, sinais de desnutrição, déficit de crescimento, problemas de alimentação ou sinais de desvios das recomendações do tratamento de manutenção. CK apenas em caso de distonia grave/status dystonicus e/ou novos sintomas clínicos (dor/fraqueza) ou sinais de rabdomiólise.			

Abreviaturas: CK, creatina quinase; DBS, manchas de sangue seco; TFG, taxa de filtração glomerular.

^aA função renal (GFR) pode ser medida no sangue medindo a creatinina ou a cistatina C (cálculo da TFG de acordo com a fórmula de Schwartz). Em pacientes distróficos, a concentração de creatinina pode estar reduzida. Análises de triagem em urina pontual permitem a diferenciação entre nefropatia tubular e glomerular (relação proteína-creatinina, $\alpha 1/\beta 2$ -microglobulina). A análise demorada na urina de 24 horas depende da amostra metodicamente correta e, portanto, não é justificada por si só.

^bSe houver suspeita de mineralização óssea anormal, exames adicionais são necessários (por exemplo, investigações radiológicas para idade e densidade óssea).

Tabela 1 - Monitoramento laboratorial de rotina (Rapaz et al. 2022).

Após os 6 anos de idade, o tratamento dietético deve seguir um protocolo controlado por proteínas e adaptado à idade que é com base em níveis seguros para ingestão de proteínas e evita a ingestão excessiva de alimentos com alto teor de lisina (Rapaz et al. 2022).

A partir dos 6 anos, a terapia nutricional deve seguir um protocolo controlado de proteína adaptado à idade baseado na ingestão de proteína natural. Faltam parâmetros laboratoriais que monitorem a adequação da dieta. A análise de ácido glutárico urinário, ácido 3-hidroxi-glutárico não deve ser usada para monitoramento, pois não são específicos. No entanto, a medição dos aminoácidos plasmáticos e dos níveis séricos de carnitina deve ser feita (Bhanudeep et al. 2022).

Recomenda-se uma dosagem oral inicial de 100 mg de carnitina/kg/dia dividida em três doses e depois ajustado individualmente para manter a concentração de carnitina livre de plasma ou DBS dentro da faixa normal. Nenhum efeito adverso grave foi relatado até o momento, e a redução da dosagem devido à diarreia e odor de peixe pode ser necessária apenas para pacientes individuais (Rapaz et al. 2022).

Tratamento		Idade					
		0- 6 meses	7- 12 meses	1- 3 anos	4- 6 anos	> 6 anos	
1. Dieta pobre em lisina							
Lisina (de origem natural proteína) ^a	mg/kg/dia	100	90	80-60	60-50	Ingestão controlada de proteínas usando alimentos naturais proteína com baixo teor de lisina e evitar alimentos ricos em lisina; por exemplo, de acordo com recomendações nacionais como 'Optimix' ^b	
AAM (sintético proteína) ^c	g/kg/dia	1,3-0,8	1,0-0,8	0,8	0,8		
Energia ^d	kcal/kg/dia	100-80	80	94-81	86-63		
2. Micronutrientes ^d							
	%	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	
3. Carnitina ^e							
	mg/kg/dia	100	100	100	100-50	50-30	

Observação: O tratamento deve ser modificado de acordo com as necessidades individuais em caso de distúrbios de crescimento e desenvolvimento.

Abreviação: AAM, mistura de aminoácidos.

^aAs proporções de lisina/proteína variam consideravelmente em alimentos naturais e, portanto, a ingestão de proteína natural em crianças com uma dieta pobre em lisina depende da fonte de proteína natural. A ingestão de proteína natural é relativamente alta se os pacientes usarem predominantemente proteína natural com baixo teor de lisina. Por esta razão, dados numéricos sobre proteína natural não são fornecidos.

Tabela 2 - Tratamento de manutenção metabólica (Rapaz et al. 2022).

O tratamento de emergência segue princípios elementares baseados na promoção do anabolismo e no início de medidas específicas de desintoxicação estabelecidas para tipo de intoxicação por doenças metabólicas: (1) prevenção ou reversão do (potencial) catabolismo pela administração de uma ingestão de alta energia (mais insulina em caso de hiperglicemia e/ou lipídios, se necessário); (2) produção reduzida de GA neurotóxico e 3-OH GA por diminuição transitória ou omissão de proteína natural por 24 (-48) h; (3) suporte de mecanismos endógenos de desintoxicação e prevenção da depleção secundária de carnitina por meio de suplementação aumentada de carnitina e (4) se aplicável, correção de desidratação, desequilíbrio eletrolítico e estado de pH alterado por meio de fluidos IV (Rapaz et al. 2022).

TABELA Tratamento ambulatorial de emergência (até 6 anos de idade)

A. Carboidratos orais ^a		Maltodextrina		
Anos de idade)	% ^b	kcal/100 ml	kJ/100 ml	Volume (ml)/dia por via oral
até 0,5	10	40	167	mín. 150ml/kg
0,5-1	12	48	202	120ml/kg
1-2	15	60	250	100 ml/kg
2-6	20	80	334	1200-1500 ml

B. Ingestão de proteínas

proteína natural	De acordo com o plano dietético de emergência. redução de 50% ou parar por no máximo 24 h, então reintroduzir e aumente gradualmente até que a quantidade do plano de tratamento de manutenção seja alcançada dentro de 48-72 h.
AAM	AAM deve ser administrado de acordo com o tratamento de manutenção, se tolerado (Tabela2).

C. Farmacoterapia

carnitina	Ingestão dupla de carnitina: por exemplo, 200 mg/kg/d po em lactentes.
Antipiréticos	Se a temperatura corporal subir acima de 38,5°C (101 F), antipiréticos, como ibuprofeno ou paracetamol (cada 10-15 mg/kg por dose única, 3-4 doses diárias, dose máxima diária de 60 mg/kg) deve ser administrada.

Observação:AAM, isento de lisina, reduzido em triptofano, misturas de aminoácidos enriquecidos com arginina.

^aSoluções de maltodextrina^{10%} deve ser administrado a cada 2 h dia e noite. As concentrações podem ser adaptadas se clinicamente indicado. Se o AAM for tolerado, pode ser fortificado com maltodextrina. Os indivíduos devem ser reavaliados a cada 2 h quanto ao nível de consciência, tolerância alimentar, febre e sintomas alarmantes.

^bReferindo-se à porcentagem de volume, ou seja, 100 g de maltodextrina em 1000 ml de água resultam em uma solução a 10%.

Tabela 3 - Tratamento ambulatorial de emergência até 6 anos de idade (Rapaz et al. 2022).

TABELA Tratamento de emergência em regime de internamento (até aos 6 anos de idade)

A. Infusões intravenosas	
Glicose	Anos de idade) Glicose (g/kg/dia IV) ^a
	0-1 (12-) 15
	1-3 (10-) 12
	3-6 (8-) 10
Insulina	Se ocorrer hiperglicemia persistente >150-180 mg/dl (>8-10 mmol/L) e/ou glicosúria, comece com 0,025-0,05 UI de insulina/kg/h IV e ajustar a taxa de infusão de acordo com a glicose sérica (objetivo: normoglicemia).

B. Ingestão de proteínas

proteína natural	Pare por 24 (máx. 48) h, depois reintroduza e aumente gradualmente até a quantidade de tratamento de manutenção o plano é atingido em 48 (-72) h.
AAM	AAM deve ser administrado de acordo com o tratamento de manutenção, se tolerado, (Tabela2).

C. Farmacoterapia

carnitina	Carnitina iv de acordo com a dose diária normal, ou seja, 100 mg/kg/d IV em lactentes (Tabela1).
Antipiréticos	Se a temperatura corporal subir >38,5°C (101 F), antipiréticos, como ibuprofeno ou paracetamol (cada 10-15 mg/kg por dose única, 3-4 doses diárias, dose máxima diária de 60 mg/kg) deve ser administrada.
Bicarbonato de Sódio	Em caso de acidose; alcalinização da urina facilita a excreção urinária de ácidos orgânicos

D. Monitoramento

Sinais vitais	Frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura, diurese; Escala de Coma de Glasgow se consciência reduzida; avaliação para sinais neurológicos (hipotonia, irritabilidade, rigidez, distonia)
Parâmetros metabólicos	Sangue: glicose, gases sanguíneos, creatina quinase, aminoácidos (plasma) ^b , carnitina (plasma ou manchas de sangue seco) Urina: corpos cetônicos, pH
Laboratório de rotina	Eletrólitos, hemograma, creatinina, proteína C reativa, hemocultura (se indicado)

Abreviação: AAM, mistura de aminoácidos.

^amg/kg/min * 1,44 = g/kg/dia.

^bDurante a fase de recuperação.

Tabela 4 - Tratamento de emergência em regime de internamento até 6 anos de idade (Rapaz et al. 2022).

O tratamento de emergência após os 6 anos de idade pode ser administrado durante episódios de doença grave ou manejo perioperatório em analogia à faixa etária de 0 a 6 anos com adaptação individual de glicose e ingestão de líquidos (Rapaz et al. 2022).

5 CONCLUSÃO

Com base na revisão integrativa da literatura sobre a conduta nutricional na Acidúria Glutárica tipo 1 (GA-1), foi observado que a restrição de lisina e triptofano, juntamente com a suplementação de L-carnitina, desempenha um papel crucial no manejo da doença. A dieta controlada em proteínas é eficaz na prevenção de sintomas motores adicionais após os 6 anos de idade, resultando em um prognóstico neurológico favorável. Além disso, é recomendada a suplementação vitalícia de carnitina para manter os níveis adequados. A monitorização contínua e a adaptação individualizada da ingestão de proteínas, calorias e micronutrientes são necessárias, especialmente na adolescência e idade adulta. Em casos de comprometimento nutricional grave, a alimentação por sonda pode ser considerada. A detecção precoce, diagnóstico e tratamento adequados são essenciais para evitar danos irreversíveis e melhorar o resultado clínico desses pacientes.

6 REFERÊNCIAS

- ARIAS, C. et al. Clinical and Nutritional Evolution of 24 Patients with Glutaric Aciduria Type 1 in Follow-up at a Center Specialized in Inborn Errors of Metabolism in Chile. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, v. 9, 2021.
- BERNSTEIN, L. et al. Inconsistencies in the Nutrition Management of Glutaric Aciduria Type 1: An International Survey. *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 3162, 16 out. 2020.
- BOUCHEREAU, J.; SCHIFF, M. Inherited Disorders of Lysine Metabolism: A Review. *The Journal of Nutrition*, v. 150, n. Supplement_1, p. 2556S-2560S, 1 out. 2020.
- BOY, N. et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 40, n. 1, p. 75–101, 2017.
- KAUR, S.; CAMPBELL, S.; STOCKTON, D. W. Management of COVID -19 infection in organic acidemias. v. 185, n. 6, p. 1854–1857, 8 mar. 2021.
- MÄRTNER, C. et al. Impact of interventional and non-interventional variables on anthropometric long-term development in glutaric aciduria type 1: A national prospective multi-center study. v. 44, n. 3, p. 629–638, 1 maio 2021.
- REIS, AUDREY MACHADO DOS, et al. Uso de fibras dietéticas em nutrição enteral de pacientes graves: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de terapia intensiva* v.30,p. 358-365, 17 novembro 2018.

SINGANAMALLA, B. et al. The Challenge of Severe Acute Malnutrition in Inborn Errors of Metabolism: Does Medical Food Alone Suffice? *Journal of Paediatric Genetics*, v. 12, n. 2, p. 175–178, 5 maio 2022.