

Atualização sobre as Porfirias

Introdução

As porfirias constituem um grupo de doenças raras, que podem ser de caráter hereditário, que podem ser de caráter hereditário, em sua maioria, mas também podem ser adquiridas. Elas são resultantes de defeitos enzimáticos durante a biossíntese do grupo heme da hemoglobina.

Existe mais de um tipo de porfíria, pois há várias enzimas envolvidas no processo de síntese do grupo heme da hemoglobina as quais podem ser atingidas. Desse modo, possuem diferentes sintomas e etiologias, o que caracterizam as diferenças encontradas entre elas.

Existem oito tipos de porfirias, são elas: porfíria aguda intermitente (AIP), porfíria variegada (VP)*, coproporfíria hereditária (HCP)*, porfíria por deficiência de ácido δ -aminolevulínico desidratase (ADP)*, protoporfíria eritropoiética (EPP)*, protoporfíria ligada ao X (XLP)*, porfíria cutânea tardia (PCT)* e porfíria eritropoiética congênita (CEP)*.

Pelo fato de o grupo heme ser sintetizado tanto na medula óssea (para a produção de hemoglobina), quanto no fígado (principalmente como componente dos citocromos), as porfirias podem ser classificadas, conforme a origem dos precursores em excesso, em porfirias eritropoiéticas ou porfirias hepáticas, respectivamente. Também podem ser classificadas quanto à apresentação clínica: agudas- com predomínio de sintomas neuropsiquiátricos e viscerais; cutâneas- com predomínio da manifestação de fotos-

sensibilidade cutânea.

Na porfíria, a diminuição ou aumento da função de certas enzimas resulta no acúmulo de precursores do grupo heme, também chamadas de porfirinas. Os intermediários acumulados e o local de acúmulo desses precursores é o que caracteriza as clínicas distintas de cada tipo de porfíria.

Em relação a prevalência das porfirias, tem-se aquelas extremamente raras como a porfíria por deficiência de ácido δ -aminolevulínico desidratase (ADP) em que se há menos de 10 casos relatados e todos no sexo masculino, enquanto outras são um pouco mais frequentes, como a Protoporfíria eritropoiética com prevalência de aproximadamente 1:17.000.

Com exceção da Porfíria por deficiência de ácido δ -aminolevulínico desidratase (ADP), a maioria dos pacientes com porfíria hepática aguda (AHP) sintomáticos é do sexo feminino, pois os hormônios, particularmente a progesterona, contribuem para o aparecimento de crises e atividade da doença.

As porfirias, frequentemente, levam a complicações crônicas e diminuição da qualidade de vida. Desse modo, uma maior compreensão dessas doenças é de extrema importância para o desenvolvimento de tratamentos mais efetivos. Avanços recentes em nossa compreensão das porfirias levaram ao desenvolvimento de novas terapias-alvo,

*siglas advindas do inglês, portanto, podem diferir do esperado para o presente idioma.

transformando drasticamente o cuidado ao paciente.

Classificação das porfirias de acordo com a clínica, sintomas e diagnóstico

Hepática aguda		
Tipo de porfiria	Sintomas	Teste diagnóstico
Porfiria por deficiência de ácido δ aminolevulínico desidratase (ALAD/ADP)	Ataques de dor aguda e/ou outros sintomas neuroviscerais, lesões bolhosas na pele exposta ao sol (VP, HCP)	porfobilinogênio (PBG) urinário e ácido aminolevulínico (ALA)
Coproporfiria hereditária (HCP)		
Porfiria variegada (VP)		
Porfiria aguda intermitente (AIP)		

Cutânea			
Classificação	Tipo de porfiria	Sintomas	Teste diagnóstico
Bolhosa	Porfiria cutânea tardia (PCT)	Lesões bolhosas na pele exposta ao sol	Porfirinas plasmáticas e urinárias
	Porfiria eritropoiética congênita (CEP)		
	Porfiria variegada (VP)		
	Coproporfiria hereditária (HCP)		
Não-bolhosa	Protoporfiria eritropoiética (EPP)	Sensibilidade dolorosa à luz e normalmente não há lesões bolhosas	Protoporfirina eritrocitária
	Protoporfiria ligada ao X (XLP)		

Fonte: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-123602>

As porfirias são doenças cujo diagnóstico é difícil e geralmente tardio, por apresentarem-se como condições que podem mimetizar inúmeras outras doenças.

A complexidade dos exames de diagnóstico e a dificuldade de se encontrarem laboratórios de referência são fatores adicionais que concorrem para este atraso.

Prevenção

As porfirias, conforme já abordado anteriormente, são de causas hereditárias, ou seja, de origem genética, mas também podem ser adquiridas. Além disso, algumas manifestam-se ainda na infância ou juventude, outras somente na idade adulta por volta dos 45 anos. Desse modo, a prevenção estará voltada prioritariamente para evitar as crises.

Visando a prevenção de novas crises de porfirias agudas, por exemplo, recomenda-se a manutenção de uma dieta adequada rica em carboidratos, tratar prontamente as infecções, evitar alguns medicamentos que precipitam as crises porfirinogênicas (anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais de cálcio, metoclopramida, alguns sedativos, antibióticos, antifúngicos e hormônios). Existem listas disponíveis na internet com os medicamentos seguros para a utilização em pessoas com porfiria, como a fornecida pela Associação Brasileira de Porfiria (ABRAPO). Ademais, recomenda-se a suspensão da utilização de álcool e tabaco, realização de atividade física de intensidade leve a moderada e evitar estresse.

No caso das porfirias cutâneas deve-se evitar a exposição da pele à luz solar, por meio da utilização de roupas apropriadas, fotoprotetores, insulfilm nas janelas, etc. Além disso, deve-se evitar os traumas cutâneos.

Na porfiria cutânea tardia (a forma mais frequente de porfiria e que pode ser adquirida) recomenda-se a identificação dos fatores desencadeantes, tais como: álcool, tabaco, estrógenos, sobrecarga de ferro, infecção pelos vírus do HIV e da hepatite C (HCV), a fim de tratar esses fatores ou evitá-los e, assim, prevenir a precipitação de uma crise.

Na protoporfiria eritropoética, sabe-se que a utilização de betacaroteno melhora a tolerância aos raios solares. A ingestão de colestiramina pode baixar os níveis de porfirinas em alguns pacientes.

Tratamento

No Brasil, até o presente momento, não se possui um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre o cuidado de Porfirias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Desse modo, pode-se utilizar qualquer medicamento aprovado pela Anvisa para o tratamento dessas doenças, entretanto, a oferta desses medicamentos no SUS só é possível após a aprovação da Conitec. Tendo em vista que a hemina (Panhematin®) foi aprovada pela Anvisa para o tratamento dos ataques recorrentes de porfiria aguda intermitente relacionados com o ciclo menstrual em mulheres afetadas, quando o tratamento inicial com glicose é sabido ou suspeito de ser inadequado, em 2022, foi submetido à Conitec a solicitação de inclusão desse medicamento à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Entretanto, o parecer técnico da Conitec, órgão responsável pela avaliação de tecnologias de saúde para que estas possam ser ou não implementadas no SUS, mostrou-se desfavorável à incorporação deste medicamento sob a justificativa de poucas evidências a respeito da segurança e efetividade do medicamento. Por esse motivo, no mesmo ano houve uma consulta pública a respeito da incorporação desse medicamento, porém até o momento o medicamento ainda não faz parte da RENAME.

Assim sendo, as medidas normalmente adotadas são:

- Fornecimento de um aporte elevado de glicose (300 gramas ou mais/dia) através de dieta rica em carboidratos e/ou infusão de glicose hipertônica, de acordo com a gravidade dos sintomas.
- Verificação da necessidade de se instituírem medidas de suporte, tais como: correção de hiponatremia, hipo/hipertensão e suporte ventilatório, quando necessário.



• Tratar, de forma sintomática, dor, náuseas e vômitos com medicamentos considerados seguros. Seguem abaixo as terapias encontradas na literatura até o momento. No quadro abaixo constam medicamentos já em uso nos Estados Unidos e Europa.

Entretanto, é importante destacar que a maioria dessas terapias não está disponível no SUS e que para ter acesso a essas tecnologias somente por importação e/ou por meio de judicialização.

Hepática aguda			
Tipo de porfiria	Terapias em uso	Terapias potenciais em ensaios clínicos	Terapias em desenvolvimento
AIP	Panhematin, givosiran	-	Terapia gênica, administração intravenosa de mRNA PBGD
VP	Panhematina, Givosiran	-	-
PID	Panhematina, Givosiran	-	-
ADP	Panhematina	-	-

Cutâneo Bolhosa			
Tipo de porfiria	Terapias em uso	Terapias potenciais em ensaios clínicos	Terapias em desenvolvimento
PCT	Flebotomia terapêutica, hidroxicloroquina, terapia antiviral para hepatite C	-	-
CEP	Transfusão de sangue, flebotomia terapêutica, quelação de ferro	-	Ciclopirox

Cutânea Não-bolhosa			
Tipo de porfiria	Terapias em uso	Terapias potenciais em ensaios clínicos	Terapias em desenvolvimento
PPE	Afamelanotide	Dersimelagon, bitopertina, cimetidina	Oligonucleotídeos antisense, inibição do transportador ABCG2
XLP	Afamelanotide	Dersimelagon, cimetidina	-

Fonte: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-123602>

Referências

Associação Brasileira de Porfíria. As porfirias são raras, mas elas existem. Lembre-se delas. Disponível em: https://www.porfiria.org.br/_files/ugd/ecae34_701351ae1d254104917ae027ce2a1c23.pdf. Acesso em: 20 de abril de 2024.

Dickey, A. K.; Leaf, R. K.; Balwani, M. (2024). Update on the Porphyrias. Annual Review of Medicine, 75, 321–335. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-123602>. Acesso em: 20 de abril de 2024.

Dinardo, C. L.; Fonseca, G. H. H.; Sukanuma, L. M.; Gualandro, S. F. M.; Chamone, D. A. F. Porfirias: quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Revista de Medicina (São Paulo), v. 89, n. 2, p. 106-114, abr.-jun. 2010. Acesso em: 20 de abril de 2024.

Ministério da Saúde (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório da Hemina (Hematínicos) - Relatório de recomendação final. Brasília, 29 de julho de 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220729_relatorio_hemina_pai_cp_51_2022.pdf. Acesso em: 20 de abril de 2024.

Equipe

Estagiária: Ruth Paulino dos Anjos

Farmacêutica: Dra. Ana Cláudia de Brito Passos

Orientadora: prof. Dra. Miriam Parente