

## DISTÚRBIOS DO CICLO DA UREIA NA HIPERAMONEMIA HEREDITÁRIA



### Caso clínico

Um homem branco de 30 anos de idade foi internado em um hospital apresentando confusão mental, letargia e esquecimento. Nos cinco dias seguintes, continuava desorientado e apresentara episódios de vômitos, perda de memória e ataxia. Um diagnóstico provisório de encefalopatia de causa desconhecida foi proposto. O exame físico do paciente foi normal, com exceção da parte neurológica. O paciente era incapaz de realizar operações aritméticas simples e lembrava-se de poucas coisas. Os testes laboratoriais iniciais incluíam o exame da função hepática, que estava normal. O nível de amônia plasmática no quinto dia de internação era de 104 $\mu$ M (valores normais de 5 a 50 $\mu$ M) e se elevara a 194 $\mu$ M no dia seguinte. Uma série de exames laboratoriais que visavam estabelecer o diagnóstico do caso clínico (**Quadro 13.1**) permitiu chegar-se ao diagnóstico de hiperamonemia por deficiência da ornitina transcarbamilase (OTC<sup>-</sup>).

**Quadro 13.1.** Exames laboratoriais no sangue do paciente/valores normais.

|                       |                          |                           |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| Ureia                 | 0,7mM                    | 2,5-7,0mM                 |
| NH <sub>3</sub>       | 194 $\mu$ M              | 10-50 $\mu$ M             |
| Glutamina             | 1,5mM                    | 0,45-0,75mM               |
| Citrulina             | 2,0 $\mu$ M              | 10-34 $\mu$ M             |
| Ácido orótico (urina) | 38 $\mu$ M/mM creatinina | 2-4 $\mu$ M/mM creatinina |

Caso clínico retirado de Brusilow, 1997.

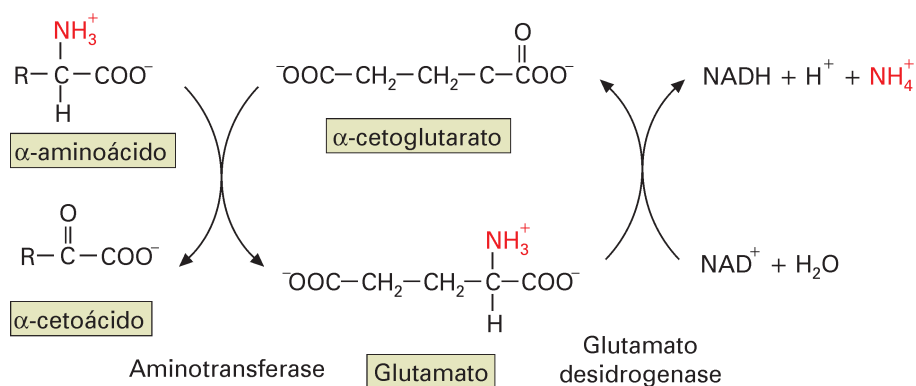
## Fundamentação bioquímica

Esse é um caso clínico em que o paciente apresenta um distúrbio do ciclo da ureia. Ao contrário do que se costuma pensar, esses casos não são apenas encontrados nos recém-nascidos. Na verdade, mais de 60% dos casos descritos na literatura surgem após dias do nascimento (Summar et al., 2008), podendo em alguns casos raros, como esse, manifestar-se apenas em adultos. Essas doenças do ciclo da ureia são pertencentes a uma série de **doenças hereditárias** raras (afetando em seu conjunto 1 em cada 10.000 recém-nascidos), originárias de uma mutação em uma das enzimas (ou transportadores de intermediários) do ciclo da ureia (Brusilov e Horwich, 2001; Bachmann et al., 2004; Seminara et al., 2010). Em decorrência dessa deficiência, acumula-se amônia no sangue, que é o principal substrato da via. Outro tipo de **hiperamonemia** (aumento da taxa de amônia no sangue), a **adquirida**, pode ser encontrado nas lesões hepáticas graves (como a hepatite fulminante e a cirrose) e levar à encefalopatia hepática (MedlinePlus). Nesses casos, o fígado lesado acaba indiretamente também afetando o ciclo da ureia (que só existe integralmente nesse órgão) e acumulando amônia.

## Ciclo da ureia

Ao contrário do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lipídios – capazes de armazenar (quando ingeridos em excesso) grandes quantidades de gordura –, as proteínas não são armazenadas em nosso organismo. Os aminoácidos, obtidos por meio da digestão e absorção das proteínas da dieta, que não forem aproveitados na renovação diária das proteínas endógenas devem ser **catabolizados** (Nelson e Cox, 2008): os esqueletos carbônicos são oxidados a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  e os nitrogênios transformados inicialmente em **amônia** (que é tóxica) e depois excretados na urina na forma de **ureia** (menos tóxica).

Na produção da amônia, um papel central cabe ao aminoácido **glutamato** (Fig. 13.1). Ele é sintetizado a partir do  $\alpha$ -cetoglutarato que recebe um grupo amino de outro aminoácido numa reação catalisada pelas *aminotransferases* (também chamadas de *transaminases*, das quais a ALT, quando o amino é proveniente da alanina, e a AST do aspartato são as mais importantes). Em seguida, o glutamato é desaminado pela *glutamato desidrogenase* liberando a **amônia** para alimentar o ciclo da ureia e regenerando o  $\alpha$ -cetoglutarato para continuar a receber o grupo amino dos aminoácidos. Finalmente, o glutamato (na sua forma de amida a **glutamina**) transporta pelo sangue o grupo amino originado dos aminoácidos nos diferentes órgãos (especialmente os músculos) para o fígado, onde será liberado. Outra forma de transporte sanguíneo da amônia é oferecida pela **alanina**.



**Figura 13.1.** Papel do glutamato na alimentação do ciclo da ureia.

A via enzimática que recebe a amônia (na realidade um ciclo de enzimas) foi descrita em 1932 por Hans Krebs (que recebeu o Prêmio Nobel de Medicina de 1953, graças à descoberta desse ciclo e o dos ácidos tricarbóxicos). Ele consta de seis enzimas e dois transportadores envolvidos na síntese da ureia do organismo (Holmes, 1980). Embora algumas de suas reações possam ocorrer também no intestino, rim e eritrócitos, elas funcionam integralmente apenas no fígado dos vertebrados, pois apenas ele possui a enzima arginase, que no final libera a ureia. Na **Fig. 13.2** estão esquematizadas suas principais reações:

A primeira reação (1), a da *carbamoil fosfato sintase I* (CPS-I), ocorre em versão mitocondrial (no ciclo da ureia) e outra citoplasmática (CPS-II, na via das pirimidinas). A partir de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4^+$  e 2 ATP [e na presença do efetor alostérico N-acetilglutamato formado através da reação (2)], forma-se o carbamoil fosfato mitocondrial que pode ou se unir à ornitina para formar citrulina pela ação da enzima (3), a *ornitina transcarbamoilase* (OTC), ou se acumular (no caso de uma mutação OTC<sup>-</sup>) indo para o citoplasma para entrar no ciclo das pirimidinas. Defeitos nessa reação mitocondrial são responsáveis por quase 60% dos distúrbios do ciclo da ureia.

A próxima reação é a citoplasmática e nela a citrulina se condensa com o aspartato através da *argininossuccinato sintase* (4). Essa reação consome duas ligações fosfato de alta energia provindas de uma molécula de ATP, que é cindida inicialmente em AMP e  $\text{PP}_i$ . A quebra posterior do  $\text{PP}_i$  em 2  $\text{P}_i$  puxa a reação para a direita. A reação seguinte é catalisada pela *argininossuccinato liase* (5) que cliva o argininossuccinato em fumarato e arginina. Finalmente, na última reação do ciclo, a *arginase* (6) catalisa a síntese do produto final (a **ureia**) e da ornitina. A ureia sai do fígado, entra na circulação e é eliminada pela urina. A ornitina, por outro lado, entra na mitocôndria e começa uma nova rodada do ciclo da ureia.



Duas funções são atribuídas ao ciclo: (a) A primeira é  **sintetizar a arginina**, que normalmente é um aminoácido não essencial para o homem, sendo esse o local da sua síntese endógena. Nos casos dos distúrbios do ciclo (exceto os causados por mutações na reação 6), a arginina passa a ser um aminoácido essencial que deve ser oferecido a esses pacientes durante o tratamento. Se assim não for, será agravado o quadro do distúrbio porque, na tentativa de suprir a arginina necessária diariamente, as proteínas endógenas serão degradadas acumulando todos os outros 19 aminoácidos liberados juntamente com a arginina. (b) A segunda função é  **sintetizar a ureia**, principal produto final da excreção de nitrogênio no homem (**Quadro 13.2**). As quantidades de ureia produzidas são muito variáveis e dependem do estado metabólico geral, pois as enzimas do ciclo da ureia são induzidas ou reprimidas de acordo com as necessidades do organismo. Chegam a oscilar de 10 a 20 vezes seus valores celulares extremos. Em dietas hiperproteicas ou durante o jejum, onde o catabolismo dos aminoácidos está muito aumentado, a produção de ureia também cresce. Ao contrário, em dietas hipoproteicas a síntese de ureia está diminuída.

**Quadro 13.2. Produtos nitrogenados excretados na urina.**

| Composto    | Excreção diária (g/dia) |
|-------------|-------------------------|
| Acido úrico | 0,8                     |
| Amônia      | 0,7                     |
| Creatinina  | 1,4                     |
| Ureia       | 30                      |

## Diagnóstico clínico e laboratorial

No caso clínico descrito neste artigo, houve um aumento nos níveis da amônia circulante (hiperamoniemia) que provocou efeito tóxico no sistema nervoso central. Toda sintomatologia do paciente: a confusão mental (também a incapacidade de realizar operações aritméticas simples), a letargia e o esquecimento estão relacionados a esse fato. Felizmente, os níveis de amônia sanguínea do paciente eram apenas moderadamente elevados (104 e 190 $\mu$ M). (Níveis mais altos, que podem chegar até mais de 1.000 $\mu$ M de amônia no sangue, serão acompanhados de uma sintomatologia mais exuberante: vômitos, visão borrada, edema cerebral, coma e até a morte). Isso sugere que o distúrbio do ciclo da ureia em questão deve ser de nível moderado. De alguma forma, a região mutada da enzima ainda permitiria a expressão de uma atividade residual capaz de metabolizar, ainda que muito parcialmente, a amônia.

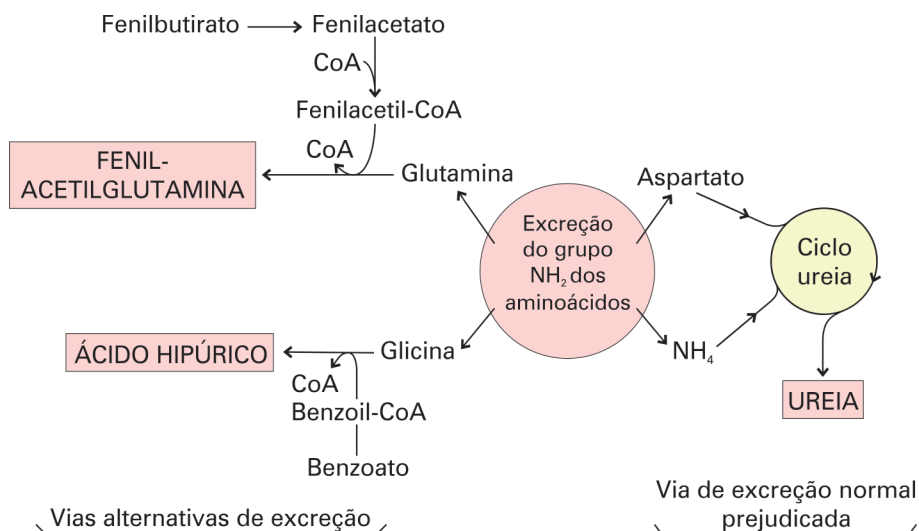
Toda vez que uma enzima de qualquer via (ou ciclo) estiver inibida ou defeituosa, haverá acúmulo nos seus reagentes e diminuição dos produtos dessa reação. Por essa razão, o aumento da excreção de ácido orótico na urina é indicador indireto que a síntese do carbamoil fosfato na mitocôndria estaria ocorrendo normalmente, pois esse intermediário pode alimentar tanto a síntese da ureia quanto a das bases pirimídicas no citoplasma (ver Fig. 13.2). A lesão do ciclo estaria, portanto, em qualquer outro ponto do ciclo (da terceira até a sexta enzima, ou nos transportadores dos intermediários através da membrana mitocondrial). O esclarecimento dessa questão foi obtido pela dosagem plasmática dos níveis de citrulina. Por ela estar muito abaixo dos valores normais, o defeito deve estar na terceira enzima do ciclo, a *ornitina transcarbamoilase* (uma mutante OTC<sup>-</sup>). Esse fato poderia ser confirmado por meio de biópsia do fígado seguida da dosagem da *ornitina transcarbamoilase*, que deverá acusar uma atividade enzimática bastante reduzida.

### Tratamento

O tratamento da hiperamonemia faz-se em duas etapas: (a) a **fase aguda** e (b) a de **manutenção**. Na primeira, o objetivo é reduzir rapidamente os níveis de amônia circulante porque seu efeito tóxico no cérebro causa sequelas praticamente irreversíveis. Embora as razões pelas quais a amônia é tóxica não sejam de todo conhecidas (Hertz e Kala, 2007), especula-se que seu aumento desviaria os níveis do  $\alpha$ -cetoglutarato para glutamato, diminuindo um dos intermediários do ciclo dos ácidos tricarboxílicos no cérebro e em consequência a síntese de ATP. Com isso, poderiam ser explicados os sintomas de depressão do SNC, frequentemente encontrados nesse e em outros pacientes com distúrbios no ciclo da ureia. Por outro lado, os sintomas de excitação seriam devidos às sínteses de glutamina e GABA, provocando eventuais desarranjos nas sinapses cerebrais.

A hiperamonemia caracteriza uma emergência clínica a ser corrigida por hemodiálise (ou diálise peritoneal, se a primeira não estiver disponível). Duas outras medidas devem também ser tomadas: a recomendação de uma **dieta hipoproteica e a administração de arginina** (dispensável se a causa do distúrbio do ciclo for um defeito específico da arginase). Ambas as medidas visam diminuir a intensidade da degradação de proteínas, que também diminuiria se o nível calórico da dieta fosse mantido normal graças a um aumento relativo na ingestão de carboidratos.

Em uma segunda etapa do tratamento, são recomendadas as administrações do fenilacetato (ou do fenilbutirato, que facilmente se transforma em fenilace-



**Figura 13.3.** Tratamentos para a eliminação da amônia no caso de um distúrbio do ciclo da ureia.

tato e possui um odor mais bem aceito pelos pacientes) e do benzoato (Enns et al., 2007; Cederbaum et al., 2010). Essas drogas introduzem um mecanismo alternativo (ao ciclo da ureia) para a eliminação da amônia (ver Fig. 13.3).

## Questões

- 1 A hiperamonemia hereditária pode resultar de defeitos nos genes do ciclo da ureia. Quais enzimas poderiam ser afetadas?
- 2 Considerando o caso clínico apresentado, qual enzima estaria defeituosa nesse paciente? Por quê?
- 3 Por que o íon amônio é tóxico para o sistema nervoso central?
- 4 Que semelhanças e diferenças você esperaria encontrar nas hiperamonemias causadas por hepatite viral e nas herdadas?
- 5 Explique o racional do tratamento com fenilbutirato.
- 6 No caso em questão, você esperaria uma melhora do caso pela injeção por via intravenosa de arginina? Por quê?

## Bibliografia

- Bachmann C, Batshaw M, Hammond J, Tuchman M, Wicken B (eds). New developments in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81(Suppl 1). Todos artigos desta revista.
- Brusilov SW. Inborn errors of urea synthesis. In Glew RH e Ninomiya Y (eds). *Clinical studies in medical biochemistry*. 2nd ed. Oxford: Oxford Press; 1997. p. 260-267.
- Brusilov SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In Scriver C, Beaudet AC, Sly WS, Vale D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2001. p. 1909-1963. A fonte de informações mais categorizada da literatura.
- Cederbaum S, LeMons C, Batshaw ML. Alternative pathway or diversion therapy for urea cycle disorders now and in the future. *Mol Genet Metab* 2010;110(3):219-220.
- Enns GM, Berry AS, Berry GT, Rhead WJ, Brusilov SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356(22):2282-2292.
- Hertz L, Kala G. Energy metabolism in brain cells: effects of elevated ammonia concentrations. *Metab Brain Dis* 2007;22(3-4):199-218.
- Holmes FL. Hans Krebs and the discovery of the ornithine cycle. *Fed Proc* 1980;39(2):216-225.
- Krebs H. The citric acid cycle. Nobel Lecture; 1953.
- MedlinePlus (Encyclopedia): hereditary urea cycle abnormality e hepatic encephalopathy. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000372.htm>
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5th ed. New York: Freeman; 2008.
- Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, Lee HS, LeMons C et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: the urea cycle disorders consortium. *Mol Genet Metab* 2010;100 (Suppl 1):S97-S105. O restante da revista traz os trabalhos apresentados no 3rd International Satellite on Urea Cycle Disorders (realizado em La Jolla, Califórnia, em 25-27 de agosto de 2009).
- Summar ML, Dobbelaere D, Brusilov S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-1425.