



# HOMOCISTINÚRIA CLÁSSICA

um distúrbio tratável

HCU Network Australia  
[HCUNetworkAustralia.org.au](http://HCUNetworkAustralia.org.au)

## **SOBRE ESTE LIVRETO**

A boa comunicação está no cerne dos melhores cuidados aos pacientes e resultados, mas alcançar um entendimento comum entre pacientes e médicos pode ser difícil.<sup>1</sup> O objetivo deste livreto é ajudar o leitor (o paciente, sua família ou seu cuidador) a entender mais sobre a homocistinúria clássica (HCU), como ela é diagnosticada e as terapias que requer.

As informações neste livreto são baseadas nas recentemente publicadas *Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency (Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da deficiência de cistationina beta-sintase)*<sup>2</sup> – escrita para médicos e outros especialistas clínicos como um guia prático para o reconhecimento, diagnóstico e tratamento da HCU.

Este livreto foi produzido pela *HCU Network Australia* (Rede de HCU da Austrália), uma instituição beneficente de promoção da saúde, que se encarrega de uma série de atividades a fim de beneficiar indivíduos que vivem com HCU e suas famílias, na Austrália e fora dela. Seu objetivo é melhorar os resultados de saúde por meio de educação, pesquisa e apoio.

## **AVISO LEGAL**

Este guia é destinado apenas à informação e não deve ser considerado como substituto da orientação médica. Qualquer informação médica não pretende substituir a orientação do médico. Consulte um médico ou outro profissional de saúde para o diagnóstico e o tratamento da HCU. Embora tenham sido tomados todos os cuidados cabíveis na compilação destas informações, não oferecemos garantia quanto à sua precisão.

## **PATROCINADORES**

A produção deste documento foi patrocinada por subvenções da *Emerge Health Pty Ltd.* e da *Orphan Technologies Ltd.*

## **DIREITOS AUTORAIS** © 2018 **HCU Network Australia.**

## **DETALHES PARA CONTATO**

HCU Network Australia, PO Box 7484 Baulkham Hills, NSW 2153.

Email: [info@hcunetworkaustralia.org.au](mailto:info@hcunetworkaustralia.org.au)

# INTRODUÇÃO

Pessoas com doenças raras, como a HCU, estão espalhadas pelo mundo. O caráter raro leva à falta de conscientização sobre essas doenças não apenas em meio ao público em geral, mas também em meio às comunidades de saúde e de pesquisa. Essa escassez de conscientização e experiência significa atraso no diagnóstico e dificuldades de acesso ao tratamento e aos cuidados.

Como mãe de dois filhos afetados pela HCU, estou fortemente consciente da longa jornada que muitas famílias enfrentam até o diagnóstico, e das incertezas em torno do diagnóstico e do tratamento. Como fundadora da *HCU Network Australia*, sou apaixonada pela ideia de unir a comunidade de HCU e aumentar a conscientização em relação a essa doença na Austrália e ao redor do mundo. Em função disso, estou satisfeita porque recentemente foi alcançado um marco na jornada da HCU com a publicação de um conjunto de diretrizes, as *European Guidelines for the diagnosis and management of classical homocystinuria* (Diretrizes europeias para o diagnóstico e tratamento da homocistinúria clássica). A *HCU Network Australia* trabalhou para incorporar essas diretrizes a outras informações relevantes em um documento que pessoas com HCU leiam e compartilhem com outras.



**Tara Morrison**

Diretora Fundadora, HCU Network Australia

## AGRADECIMENTOS

A *HCU Network Australia* gostaria de agradecer a ajuda das seguintes pessoas por sua visão e experiência em preparar e revisar este documento:



**Professor Viktor Kožich:** Departamento de Pediatria e Medicina do Adolescente, do Hospital Universitário Geral, Praga, República Tcheca



**Dr Andrew Morris:** Hospital Central da Universidade de Manchester, Manchester, Reino Unido



**Sue Thompson:** Serviço de Distúrbios Metabólicos Genéticos, do Hospital Infantil e Westmead, Sidnei, Austrália



**Professor Bridget Wilcken:** Serviço de Distúrbios Metabólicos Genéticos, do Hospital Infantil de Randwick de Sidnei, Sidnei, Austrália

**Pip Stosic:** Escritor da área médica, Sidnei, Austrália

**HCU Network Australia** agradece a colaboração das pessoas e da empresa, a seguir, que tornaram possível a tradução deste documento para o português:

**Simone Arede - Presidente da Associação Mães Metabólicas  
Recordati Rare Disease Brazil  
Vera Carvalho  
Dra. Maria Lúcia Correa-Giannella  
Dr. Carlos Ruchaud**

# CONTEÚDO

COMO UTILIZAR ESTE LIVRETO

1

NOÇÕES BÁSICAS SOBRE HCU

2

DIAGNÓSTICO

7

PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO

10

VIVER A VIDA

15

TOMAR DECISÕES

18

GLOSSÁRIO

21

REFERÊNCIAS

23

# COMO UTILIZAR ESTE LIVRETO

## Quem deve ler este livreto?

**Este livreto aborda a homocistinúria clássica (HCU), também conhecida como deficiência de cistationina beta-sintase (CBS), a mais comum desordem metabólica hereditária do grupo da homocistinúria.**

Indivíduos com HCU, suas famílias, seus cuidadores e amigos podem considerar útil ler este livreto. Esperamos que após a leitura você entenda mais sobre a HCU – o que é, como é diagnosticada, que exames são necessários e que outras condições de saúde estão ligadas à HCU. Entender mais sobre a HCU pode ajudar você a lidar melhor com a condição, bem como discutir os exames e tratamentos com sua equipe de cuidados médicos.

## Todas as informações aplicam-se a mim?

Este livreto lida apenas com a homocistinúria clássica, seu diagnóstico, tratamento e potenciais complicações. Existem outras formas de homocistinúria, não discutidas aqui, que têm suas causas genéticas, sintomas clínicos e necessidades de tratamento específicos.

Seu médico e sua equipe de cuidados clínicos podem ajudar apontando quais partes deste livreto podem ser úteis a você, explicando qualquer coisa que você não tenha entendido e responder a quaisquer perguntas que você tenha.

As informações neste livreto são baseadas em diretrizes escritas para médicos e outros especialistas clínicos e as recomendações podem não ser adequadas a você. Seus médicos podem sugerir outros exames ou tratamentos com base em sua(s) condição(ões) de saúde específica(s) ou em outros fatores – mas lembre-se que você sempre pode lhes fazer perguntas.

## Não entende todos os termos utilizados?

Você pode se deparar com novas palavras e termos médicos utilizados por seus médicos e por outros especialistas clínicos – não tenha receio de pedir que eles expliquem qualquer coisa que você não entender. Há um pequeno glossário no final deste livreto que também pode ajudar.

As informações contidas neste livreto são de natureza geral e não devem ser tomadas como substituição à orientação médica. Quaisquer informações médicas contidas neste livreto não pretendem substituir a orientação médica. Consulte um médico ou outro profissional de saúde para diagnosticar e tratar a HCU.

# NOÇÕES BÁSICAS SOBRE HCU

**A homocistinúria é uma condição rara associada com as concentrações aumentadas de um aminoácido chamado homocisteína**

A HCU recebe esse nome em função das altas concentrações do aminoácido homocisteína detectadas na urina (homocistin-uria). A homocisteína é produzida a partir de outro aminoácido, chamado metionina, obtida a partir dos alimentos ingeridos.

Quando o alimento é digerido, os nutrientes maiores (carboidratos, gorduras e proteínas) são degradados em moléculas menores de forma que possam ser absorvidos por nosso organismo e deslocar-se para onde são necessários. As proteínas nos alimentos, como nozes, carne, peixe e produtos lácteos, são degradadas em aminoácidos menores, e um deles é a metionina. Parte da metionina é reutilizada pelo organismo para fazer novas proteínas, mas outra parte é degradada para formar a homocisteína (Figura 1).

Normalmente, a homocisteína é em seguida convertida nos aminoácidos cistationina e cisteína (Figura 2), mas às vezes o processo é defeituoso e leva a concentrações elevadas de homocisteína e, com o tempo, estas podem ocasionar problemas.

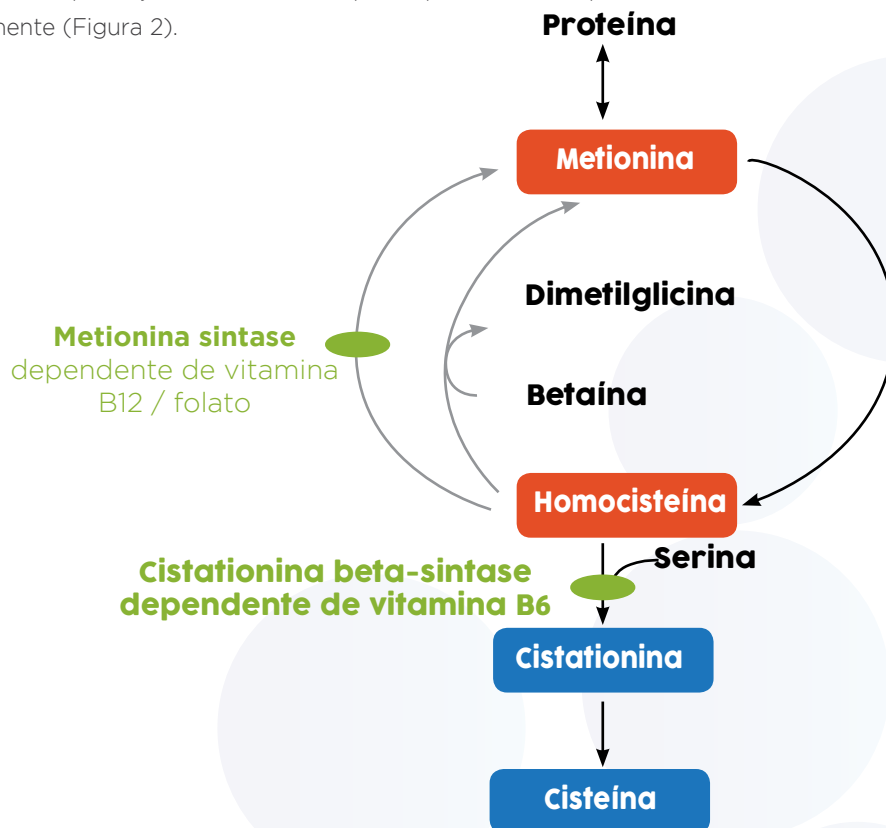


**Figura 1:** Os alimentos são compostos de sete componentes básicos: carboidratos, gorduras, proteínas, fibras, água, vitaminas e minerais. Seu sistema digestivo quebra os nutrientes maiores (carboidratos, gorduras e proteínas) em moléculas mais simples, para que possam ser absorvidos pelo intestino. As proteínas são degradadas em aminoácidos, entre eles a metionina. Parte da metionina é em seguida convertida pelo organismo em homocisteína, que é depois convertida para cisteína.<sup>3,4</sup>

# A HOMOCISTINÚRIA É UMA DESORDEM METABÓLICA

O termo 'metabolismo' refere-se a todos os vários processos químicos que estão acontecendo continuamente em nosso organismo, permitindo que funcionemos normalmente. Uma via metabólica é uma série de reações químicas que transforma uma ou mais substâncias químicas em algo que é necessário ao nosso organismo. As desordens metabólicas ocorrem quando há problemas em uma (ou mais) dessas reações químicas.

As enzimas, como a CBS, são proteínas especiais que ajudam a controlar as reações químicas que ocorrem nas várias vias metabólicas em nosso organismo. A enzima CBS converte homocisteína em cistationina. Em pessoas com HCU, a enzima CBS é defeituosa, o que resulta em concentrações elevadas de homocisteína e metionina, e baixas concentrações de cistationina e cisteína. As vitaminas B6 (piridoxina), B12 (cobalamina) e o folato também são necessários para ajudar a fazer com que os processos de quebra de metionina e homocisteína funcionem eficientemente (Figura 2).



**Figura 2:** Uma versão simplificada do metabolismo da metionina e da homocisteína – se o equilíbrio da via metabólica da metionina for alterado por uma enzima cistationina beta-sintase (CBS) defeituosa, em seguida as concentrações de homocisteína e metionina no organismo aumentarão, e as concentrações de cistationina e cisteína diminuirão. A vitamina B6 é necessária para que a enzima CBS funcione eficientemente, enquanto a betaína, a vitamina B12 e o folato são necessários para as vias alternativas que convertem a homocisteína de volta em metionina. Adaptado de Testai et al 2010.<sup>4</sup>

## Que problemas podem ocorrer nas pessoas com HCU?

**O defeito genético que causa a HCU está presente já ao nascimento, mas os problemas não se desenvolvem de imediato.**

A gravidade da HCU é variável e depende de se a enzima CBS defeituosa está completamente inativa ou se pode ainda degradar alguma homocisteína.

Sem tratamento, as pessoas com uma forma grave de HCU muitas vezes têm atraso no desenvolvimento na primeira infância, seguido de problemas progressivos que afetam os olhos e o esqueleto. Em contraste, as pessoas com uma forma leve da HCU podem não estar conscientes de que alguma coisa está errada até que tenham um coágulo sanguíneo quando adolescentes ou adultos.

O diagnóstico e tratamento precoces podem fazer uma diferença real na vida de alguém com HCU, pois diminuem as chances de ocorrerem os problemas listados abaixo. Em pessoas diagnosticadas mais tardiamente, o tratamento pode retardar complicações posteriores. As partes do corpo mais comumente afetadas pela HCU não tratada são os olhos, os ossos, o cérebro e os vasos sanguíneos:

## PROBLEMAS ASSOCIADOS À HCU NÃO TRATADA



### OLHOS

- Miopia grave e progressiva em uma idade jovem
- Subluxação do cristalino (ectopia lentis)



### OSSOS

- Alta estatura com braços e pernas longas
- Peito saliente ou afundado (pectus carinatum ou excavatum)
- Pé demasiadamente arqueado (pes cavus)
- Joelho desviado para fora (genu valgum)
- Coluna curvada (escoliose)
- Aumento do risco de fraturas ósseas devido à fraqueza óssea (osteoporose prematura)



### CÉREBRO

- Atraso no desenvolvimento e dificuldades intelectuais
- Convulsões
- Falta de habilidade motora
- Transtornos psiquiátricos (por exemplo, ansiedade, depressão, transtorno obses-sivo-compulsivo)
- Problemas comportamentais



### VASOS SANGUÍNEOS

- Coágulos sanguíneos (trombose)
- Trombose venosa profunda (TVP, coágulo sanguíneo em uma veia da perna)
- Embolia pulmonar (coágulo sanguíneo de uma TVP transportado para os pulmões)

TVP: Trombose venosa profunda; AVC: Acidente vascular cerebral.

## A HCU É UMA DESORDEN TRATÁVEL

Existem vários tratamentos diferentes disponíveis para indivíduos com HCU. As pessoas com uma forma leve da HCU muitas vezes respondem a grandes doses de vitamina B6 (piridoxina). Isso acontece provavelmente porque a enzima CBS ainda está funcionando, mas está instável, assim há menos enzima presente do que deveria haver – acredita-se que a vitamina B6 ajude a estabilizar a enzima.

As pessoas que não respondem ao tratamento com vitamina B6 precisam seguir uma dieta especial com baixo teor de metionina. Uma dieta pobre em metionina tem menos metionina disponível para ser degradada, portanto menos homocisteína é produzida e há menor acúmulo no organismo.

A metionina é um aminoácido essencial – um componente de proteínas de que precisamos para ter crescimento e desenvolvimento saudável que podemos obter somente a partir dos alimentos. Quando se tem HCU, sua dieta é importante e precisa haver um equilíbrio entre fornecer a quantidade certa de metionina necessária ao seu organismo, ao mesmo tempo em que se precisa manter a homocisteína em concentrações aceitáveis.



Alimentos ricos em proteínas, como carnes, aves, peixes, laticínios e ovos, contêm maiores quantidades de metionina, seguidos por legumes e nozes, alimentos à base de cereais e vegetais. Algumas pessoas podem precisar controlar rigorosamente a ingestão de proteína, enquanto outras podem tolerar uma dieta contendo pequenas quantidades de proteína. As fórmulas de aminoácidos isentas de metionina serão necessárias para melhorar seu equilíbrio nutricional e as concentrações de homocisteína. O ácido fólico é normalmente adicionado à dieta, e a vitamina B12 e a betaina podem ser necessárias a alguns pacientes para ajudar a promover a conversão de homocisteína de volta em metionina (Figura 2).

Aprender a administrar uma dieta com baixo teor de metionina (proteína) durante a vida diária não é fácil. É possível obter ajuda de clínicas metabólicas especializadas ou nutricionistas com experiência na administração desses tipos de dietas e em conversas com outras pessoas com HCU e suas famílias.

## HCU É UMA DESORDEM METABÓLICA HEREDITÁRIA

Desordens hereditárias são condições médicas ocasionadas quando há problemas com um gene. Os genes nos são transmitidos por nossos pais e determinam a maneira como somos, por exemplo, a cor de nossos olhos e cabelos. Cada gene instrui nosso corpo a produzir uma proteína específica. Em seguida, essas proteínas são utilizadas pelas células de nosso corpo para realizar tarefas específicas, como digerir alimentos ou formar músculos e ossos..

Os genes são moléculas complexas que carregam uma informação ou receita para a produção de uma substância muito importante para o funcionamento do corpo e ocasionalmente se modificam discretamente (sofrem mutações) ou mesmo desaparecem. Todos temos duas cópias de cada gene - cada uma herdada de um dos pais. Para muitos genes, precisamos herdar apenas uma cópia que funcione; as pessoas permanecem saudáveis se tiverem uma cópia com a receita errada do gene, mas terão problemas se ambas as cópias forem tiverem receitas erradas. É isso que acontece na HCU, em que uma criança afetada tem duas cópias defeituosas do gene CBS. Cada genitor tem uma cópia com receita errada para a CBS (que foi transmitida para o filho), mas também uma cópia do gene que funciona normalmente, de forma que os genitores não têm HCU e são chamados portadores.

Se os pais têm outro filho, cada um deles poderá passar seu gene com receita errada novamente, caso em que o novo filho também terá HCU, ou seja, será afetado; se um dos pais transmitir sua cópia normal do gene, o filho será portador e, se ambos os pais transmitirem sua cópia normal, o filho nem terá HCU nem será portador. Em geral, quando ambos os pais são portadores, as chances de ter um filho com HCU é de 25% para cada gravidez (Figura 3).



**Figura 3:** A homocistinúria é uma desordem autossômica recessivamente herdada. Isso significa que um indivíduo deve herdar uma cópia com receita errada do gene CBS de cada um dos pais portadores.

## A HCU É UMA DOENÇA RARA?

Não existe uma definição única aceita de doença rara, cada país ou continente decide seus critérios. A Rare Voices Australia define uma doença rara como qualquer transtorno ou condição que afete menos de 5 em cada 10.000 pessoas (menos que cerca de 0,05% da população).<sup>5</sup> Da mesma forma, na Europa configura-se uma doença rara quando menos de 1 em 2.000 pessoas são afetadas, enquanto nos Estados Unidos menos de 200.000 pessoas precisam ser afetadas (o que equivale a cerca de 1 em 1.500 ou menos da população atual).<sup>6</sup> No Brasil, é definida como menos de 1,3 a cada 2.000 pessoas.<sup>14</sup>

**Tomadas em conjunto, as doenças raras são comuns – cerca de 8% dos brasileiros vivem com uma doença rara.<sup>7</sup>**

Embora a HCU seja uma doença rara, é mais comum em alguns países que em outros. As estimativas relatadas da HCU clássica variam de cerca de 1 em 1.800 pessoas no Qatar até 1 em 900.000 pessoas no Japão.<sup>2</sup> Na Austrália, estima-se que afete cerca de 1 em 100.000 pessoas.<sup>8</sup> O número real de pessoas com HCU, especialmente com casos mais leves, é desconhecido, mas acredita-se que afete pelo menos 1 em 200.000 pessoas em todo o mundo.<sup>9</sup>



# DIAGNÓSTICO

## A jornada até o diagnóstico

A jornada até o diagnóstico da HCU pode ser longa e frustrante tanto para o indivíduo quanto para sua família.

A HCU é uma doença rara, por isso os sintomas variáveis e não específicos em uma criança não são sempre reconhecidos. Por exemplo, algumas pessoas têm uma forma grave da doença que afeta muitas partes diferentes de seu organismo, desde uma idade precoce, enquanto outras somente apresentam sinais da doença na idade adulta. As crianças são mais propensas a consultar um médico primeiro, em função de um problema ocular ou de um atraso no desenvolvimento, enquanto os adultos têm maior probabilidade de ser diagnosticados após a ocorrência de um coágulo sanguíneo.

Na Austrália, os bebês são testados para HCU ao nascer, mas os testes de triagem neonatal atuais não detectam todos os casos e esse tipo de triagem não está disponível em todos os países. Se a HCU for diagnosticada a partir de um teste de triagem neonatal positivo, fica mais fácil implementar o tratamento e a redução do risco de ocorrerem as complicações reconhecidas torna-se uma meta realista.

Se um bebê não for diagnosticado durante a triagem neonatal, ao longo dos anos seguintes pode acabar passando por muitos médicos especialistas diferentes antes que seja feito um diagnóstico.

Os efeitos nos olhos e no esqueleto lembram os observados na síndrome de Marfan e os pacientes são muitas vezes diagnosticados incorretamente com essa condição. Atualmente, cerca de metade dos indivíduos com HCU são diagnosticados incorretamente no início, e a maioria passará por três ou mais médicos (alguns até passarão por um número de médicos significativamente maior) antes que a HCU seja finalmente diagnosticada. Leva em média 4,5 anos, a partir do momento da primeira consulta, para a obtenção de um diagnóstico formal de HCU.<sup>10</sup>

## Compreenda os testes

O diagnóstico de HCU é baseado na apresentação clínica (sinais e sintomas) e nos exames laboratoriais (bioquímicos e genéticos). Uma vez que o médico considera (ou tem uma 'suspeita clínica') que a HCU possa estar presente, utiliza testes bioquímicos de urina e de sangue para confirmar as concentrações dos diferentes aminoácidos envolvidos no metabolismo da homocisteína e da metionina (Figura 2).

É muito provável que se trate de HCU em presença de:

• **Altas concentrações de homocisteína no sangue e na urina**

• **Altas concentrações de metionina no sangue**

Amostras de plasma sanguíneo são geralmente testadas para a presença de altas concentrações de homocisteína. O plasma é a parte líquida do sangue que permanece após os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas serem removidos por centrifugação do sangue total não coagulado. A concentração de homocisteína total (tHcy) é medida; a tHcy é a soma de todas as formas livres e ligadas à proteína da homocisteína encontrada no plasma.<sup>2</sup> Testes apenas para homocisteína livre (fHcy) não são mais recomendados, visto que apenas pequenas quantidades do aminoácido existem como fHcy, e o teste é considerado insensível e não confiável.<sup>2</sup> Utilizam-se amostras de plasma e não de sangue total, porque a homocisteína livre é liberada das células sanguíneas e pode aumentar artificialmente as concentrações de tHcy.

A faixa normal (referência) de tHcy no plasma sanguíneo é geralmente entre 10 e 15 Qmol/L, embora possa variar com a idade e o método de teste, e costuma vir escrita ao lado do resultado do exame.<sup>2</sup> A forma grave não tratada da HCU normalmente terá concentrações de tHcy acima de 100 Qmol/L.<sup>2</sup>

A triagem neonatal para HCU é geralmente realizada testando algumas gotas de sangue de uma picada no calcanhar quando o bebê tem cerca de 2 a 5 dias de idade. As gotas de sangue são absorvidas por um cartão especial, secas e testadas – isso é chamado de teste do pezinho. A HCU será uma suspeita se o sangue do bebê apresentar concentrações de metionina acima do normal, e testes adicionais serão necessários para confirmar o diagnóstico (uma vez que outras condições também podem causar altas concentrações de metionina no sangue). A triagem neonatal tem seu próprio conjunto de problemas relacionados ao teste, e nem todos os casos de HCU podem ser detectados neste momento, especialmente os casos mais leves da doença.

O diagnóstico de HCU pode ser mascarado em pessoas com uma forma leve da doença se estiverem tomando vitamina B6 (piridoxina) ou multivitaminas e alimentos fortificados com piridoxina. É por essa razão que o médico pode pedir para você não tomar quaisquer suplementos de piridoxina, alimentos ou bebidas fortificadas por pelo menos duas semanas antes dos testes.<sup>2</sup>

Os testes bioquímicos iniciais são normalmente seguidos por testes confirmatórios (análise enzimática ou de DNA). Se uma dessas técnicas não confirmar o diagnóstico em alguém com resultados sanguíneos incomuns, o outro teste também deverá ser realizado – para dupla verificação.<sup>2</sup> Isso é particularmente importante se a doença for uma forma leve de HCU e ainda houver incerteza sobre o diagnóstico.

A análise de DNA do gene CBS (genética molecular) é útil para:<sup>2</sup>

- Confirmar o diagnóstico de HCU
- Confirmar que alguém é portador do gene mutado (mas não tem a doença)
- Realizar o teste pré-natal durante a gravidez, se ambos os pais forem portadores. Também é possível

fazer o diagnóstico pré-gestacional (DPG): situação em que um embrião é testado antes da implantação, caso seja utilizada fertilização in vitro (FIV).

Quando alguém tem HCU e é a primeira pessoa em sua família a ser diagnosticada, é chamada de caso índice. Outros membros da família que estejam em risco de ter a doença devem ser convidados à triagem para verificar se também foram afetados. Isso normalmente é feito por testes bioquímicos.<sup>2</sup>

## Teste para avaliar a capacidade de resposta à vitamina B6

Duas formas da HCU foram identificadas:

• **Uma forma que responde aos suplementos de vitamina B6 (piridoxina)**

• **Uma forma que não responde à vitamina B6.**

Recomenda-se que alguém que tenha HCU submeta-se a testes para verificar se é responsivo à vitamina B6, ou seja, se é capaz de alcançar concentrações de homocisteína próximas ao normal apenas com suplementação de vitamina B6.

A vitamina B6 é administrada à pessoa em teste todos os dias durante algumas semanas, com pelo menos duas medições de homocisteína antes, e duas ou três medições durante o período de testes. Se o indivíduo é responsivo à vitamina B6, as concentrações de homocisteína devem cair mais de 20%.<sup>2</sup> O teste deve ser feito quando a pessoa estiver estável, recebendo uma dieta normal em proteínas e suplementação de folato, e após correção de qualquer deficiência de vitamina B12.<sup>2</sup>

Resposta à vitamina B6 é observada muito raramente quando a HCU é detectada por triagem neonatal. Nessa situação, para evitar o atraso do tratamento efetivo, as diretrizes recomendam o uso de uma dose maior de vitamina B6 por um período de tempo mais curto (duas semanas).<sup>2</sup>

## E depois do diagnóstico?

Uma vez que a HCU tenha sido diagnosticada, o próximo passo é desenvolver um plano de tratamento com a equipe de cuidados médicos que tem como objetivo:



· Prevenir as complicações associadas à condição – na HCU diagnosticada precocemente.



· Reduzir os riscos do desenvolvimento de complicações adicionais – na HCU diagnosticada tardiamente.



# PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO

**Embora não haja cura para a HCU, esta condição é tratável.**

**Quando a HCU é diagnosticada precocemente e há boa adesão aos tratamentos dietéticos recomendados, a redução dos riscos de complicações reconhecidas da HCU é uma meta realista.<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> O tratamento dietético não deve afetar o crescimento ou a nutrição, e deve permitir que as pessoas se desenvolvam normalmente e tenham uma família se desejarem.<sup>2</sup>

**Para aquelas pessoas que foram diagnosticadas com HCU mais tardiamente, o principal objetivo do tratamento é evitar mais complicações.**

A melhora comportamental e intelectual tem sido relatada em alguns estudos<sup>11</sup>, mas o principal objetivo é evitar problemas de coagulação sanguínea (tromboembólicos), como o AVC (“derrame”), que pode ser fatal e que é a complicação “tardia” da HCU mais comumente observada.<sup>2</sup>

## Os alvos bioquímicos

O objetivo do tratamento da HCU é manter as concentrações de homocisteína do organismo em níveis seguros (o mais normal possível), ao mesmo tempo em que se consegue manter normal o crescimento e evitar deficiências nutricionais.

**HCU responsiva à vitamina B6** – a concentração alvo recomendada para a homocisteína no sangue é inferior a 50 Qmol/L. Nem todos serão capazes de atingir essa meta, especialmente se forem apenas parcialmente responsivos à vitamina B6.<sup>2</sup>

Algumas pessoas que são parcialmente responsivas à vitamina B6 podem ser capazes de atingir sua concentração alvo se também seguirem uma dieta com baixo teor de metionina, enquanto que para outras pessoas este simplesmente não é um objetivo realista, mesmo com uma dieta restrita. Se a metionina na dieta for muito restrita (de modo que as concentrações de metionina no sangue sejam, por vezes, abaixo do intervalo normal de cerca de 15 a 40 Qmol/L) o crescimento e o desenvolvimento normais das crianças podem ser afetados.

**HCU não responsiva à vitamina B6** a concentração alvo recomendada atualmente para a homocisteína\* no sangue é inferior a 100 Qmol/L.<sup>2</sup>

Se forem usadas gotas de sangue seco em papel filtro (DBS) para monitorar a homocisteína\* a concentração alvo deve ser ajustada para aproximadamente 30 Qmol/L em respondedores à vitamina B6, e para 60 a 70 Qmol/L em não respondedores (a depender do método utilizado), visto que as concentrações de homocisteína são mais baixas com DBS em comparação com o plasma sanguíneo utilizado nos outros métodos de teste.<sup>2</sup>

Lembre-se que manter as concentrações de homocisteína exatamente no nível certo pode ser difícil – se elas estiverem boas na maior parte do tempo, isso é bom na prevenção de complicações graves como o AVC – concentrações baixas ou altas ocasionais são inevitáveis.

## O tratamento dietético

O tratamento atualmente recomendado para a HCU envolve dietas com baixo teor de metionina (proteína) com fórmulas/suplementos de aminoácidos isentos de metionina.

O tratamento dietético deve ser considerado para todas as pessoas não responsivas à vitamina B6 (ou seja, aquelas para quem não é possível controlar os níveis de homocisteína apenas com suplementação de vitamina B6), e como um tratamento adicional em indivíduos parcialmente responsivos à vitamina B6.<sup>2</sup> 2 Alguns pacientes combinarão o tratamento dietético com a betaína (discutida abaixo). A HCU não pode ser curada, portanto, o tratamento deve continuar durante toda a vida do indivíduo.

\* Homocisteína total (tHcy) no plasma sanguíneo

## ·Dieta com restrição de metionina (dieta pobre em proteína associada a um suplemento de aminoácidos não contendo metionina)

O aminoácido metionina é considerado essencial porque não pode ser produzido pelo organismo e está contido nos alimentos que ingerimos. A metionina é encontrada em todos os alimentos que contêm proteínas, particularmente nos alimentos ricos em proteínas, como nozes, carnes, peixes, leguminosas, ovos e laticínios (veja também a página 4).

Se a quantidade de metionina na dieta for reduzida, a quantidade de homocisteína produzida pelo organismo também é reduzida (porque a homocisteína apenas é produzida no corpo a partir da metionina – Figura 2).

**O rigor necessário na restrição de metionina (proteína) irá variar de pessoa para pessoa e é calculado por uma primeira checagem e em seguida por uma nova checagem das concentrações de homocisteína e metionina no sangue (normalmente isso é realizado por um médico e um nutricionista especialista em metabolismo).**

A metionina é essencial para o crescimento e desenvolvimento normal (particularmente em crianças), por isso é necessário monitorar rigorosamente as concentrações de metionina e o crescimento quando a HCU for grave e uma dieta pobre em metionina for recomendada.

A maioria das pessoas com HCU não responsivas à vitamina B6 consegue atingir os alvos recomendados de homocisteína apenas se sua dieta for muito baixa em alimentos que contenham proteínas, baixa a ponto de elas precisarem de suplementos contendo uma mistura de aminoácido, exceto a metionina, para evitar uma desnutrição proteica.

O aminoácido cisteína, é normalmente formado quando a homocisteína é degradada (Figura 2), de modo que as pessoas com HCU podem ter baixas concentrações de cisteína. Para evitar isso, a cisteína é incluída no suplemento de aminoácido que não contém metionina na forma de cistina.

Os diferentes aminoácidos e metabólitos com nomes que soam parecidos podem confundir quando se começa a aprender sobre a HCU. A cistina é produzida a partir de duas moléculas de cisteína unidas. Essa reação ocorre espontaneamente, mas o organismo pode converter a cistina de volta em duas moléculas de cisteína. (Da mesma forma, a homocistina é formada a partir de duas moléculas de homocisteína unidas).

Mesmo que seja recomendada uma dieta restrita, esta deve ser nutricionalmente completa e incluir todas as exigências de nutrientes e energia de que o corpo necessita. Por exemplo, a maioria dos suplementos de aminoácido contém vitaminas e minerais, e agora muitos também contêm ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, já que as dietas pobres em metionina (proteína) podem não fornecer o suficiente.

## ·Vitaminas

### Vitamina B6 (piridoxina)

Se a HCU é responsiva à vitamina B6, a quantidade de suplementos tomados a cada dia deve ser a menor possível para alcançar os alvos de homocisteína recomendados. Indivíduos parcialmente responsivos podem precisar de doses mais altas de vitamina B6 e de tratamento adicional. Não há evidências de que a administração de suplementos de vitamina B6 por longo prazo ajude em formas da HCU não responsivas.<sup>2</sup>

As diretrizes recomendam o uso de doses de vitamina B6 de até 10 mg/kg/dia com um máximo para adultos de 500 mg/dia. Alguns problemas, incluindo lesões em nervos periféricos (neuropatia), podem ocorrer quando doses muito altas de vitamina B6 (maiores que 900 mg/dia) são administradas por longos períodos.<sup>2</sup>

## Vitamina B12 e folato

Pessoas com HCU podem não ter vitamina B12 ou folato suficientes – isso pode ocorrer devido à própria doença ou por causa de uma dieta restrita. Essas duas vitaminas, junto com a vitamina B6, desempenham papéis importantes no metabolismo da homocisteína e da metionina (Figura 2). É importante que nossos corpos tenham o suficiente, assim tudo funciona corretamente.

As diretrizes recomendam que todas as pessoas que têm HCU recebam suplementos contendo folato em doses baixas, e que a vitamina B12 deve ser monitorada e suplementada somente se necessário.<sup>2</sup> Os suplementos de vitamina B12 e folato são em geral incluídos em suplementos de aminoácido que não contém metionina, portanto, se você já estiver tomando um destes, pode não ser necessário tomar suplementos adicionais.

## •Tratamento com betaina

A betaina é uma substância química que pode converter homocisteína de volta em metionina (Figura 2). Às vezes ela é adicionada à dieta se as concentrações de homocisteína estiverem acima dos objetivos.

As doses de betaina precisam ser otimizadas para cada pessoa. As diretrizes recomendam:<sup>2</sup>

- Para crianças – uma dose inicial de 50 mg/kg administrada duas vezes ao dia
- Para adultos – a dose inicial é de 3 g, administrada duas vezes ao dia.

A dose (e a frequência de doses) é posteriormente ajustada de acordo com o modo como as concentrações de homocisteína respondem ao tratamento, mas provavelmente não haverá nenhum benefício extra com doses maiores que 150 a 200 mg/kg/dia.<sup>2</sup>

Algumas pessoas percebem um cheiro de peixe ou um sabor desagradável na betaina, o que pode ser um impedimento ao tratamento. A betaina também pode aumentar ainda mais as altas concentrações de metionina no sangue. Muito raramente, um efeito colateral chamado edema cerebral (inchaço cerebral) ocorre quando as concentrações de metionina são muito elevadas. A recomendação atual é manter as concentrações de metionina abaixo de 1.000 Qmol/L quando a betaina for adicionado à dieta.<sup>2</sup>

## •Monitoramento

É importante monitorar regularmente amostras de sangue para homocisteína, para outros aminoácidos, incluindo metionina, e para folato e vitamina B12 durante o tratamento – a frequência dependerá de fatores como a gravidade da HCU, do tipo de tratamento utilizado, bem como da idade e da condição clínica do indivíduo.<sup>2</sup>

Pessoas em tratamentos dietéticos também precisarão de avaliações nutricionais regulares para verificar se todas as suas necessidades nutricionais estão sendo atendidas.

Portanto, os exames de sangue regulares e o atendimento regular em uma clínica metabólica desempenham um papel importante no plano de tratamento. As avaliações de monitoramento recomendadas na HCU estão resumidas na Tabela 1, que dá uma ideia da extensão e frequência dos testes necessários. Algumas avaliações ou testes serão realizados toda vez que você visitar a clínica, enquanto outros podem exigir apenas verificações anuais.<sup>2</sup>

## •Questões especiais de tratamento

Há momentos em que pode ser necessária uma atenção especial aos tratamentos dietéticos e aos outros tratamentos. Por exemplo, em caso de cirurgia, doença ou imobilização (ficar sem poder se mover por algum tempo), todos requerem cuidados específicos.



## Adesão ao tratamento

**Adesão significa seguir corretamente a orientação médica. Para a HCU, uma boa adesão ao tratamento é muito importante para a obtenção dos melhores resultados de saúde no longo prazo.**

Um diagnóstico precoce da HCU seguido dos tratamentos recomendados pode reduzir o risco do desenvolvimento de lesões nos olhos, no cérebro, nos ossos e sistema vascular – mas o tratamento deve ser seguido rotineiramente ao longo de toda a vida.<sup>2</sup>

Pode ser difícil conseguir que os adolescentes e os adultos jovens tomem fórmulas de aminoácidos isentas de metionina e sigam rigorosamente as mudanças em sua dieta. É muito importante que eles compreendam plenamente as sérias consequências de não seguir os tratamentos e de não manter as concentrações de homocisteína dentro dos limites alvo – independente do quão chato ou difícil eles considerem seus tratamentos!

Também pode ser desafiador iniciar (e manter) restrições dietéticas quando a HCU é diagnosticada tardiamente. Mas ser persistente e seguir rigorosamente os tratamentos recomendados pode reduzir o risco do desenvolvimento de complicações adicionais, e mesmo ajudar a reduzir alguns sintomas, por exemplo, as convulsões e o comportamento podem melhorar.<sup>2</sup>

**Tabela 1:** Tipo e frequência de monitoramento recomendado para a HCU<sup>2</sup>

Tipo de Monitoramento	Frequência de Monitoramento
<ul style="list-style-type: none"><li>•Altura</li><li>•Peso</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toda consulta de acompanhamento</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Análise de ingestão alimentar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toda consulta de acompanhamento (quando em tratamento dietético)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentrações de homocisteína</li><li>• Concentrações de metionina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Depende da idade e gravidade da doença</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamina B12, folato</li><li>• Hemograma, albumina, aminoácido no plasma, ferritina, zinco, vitamina D</li><li>• Selênio, ácidos graxos essenciais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pelo menos anualmente (todos)</li><li>• Pelo menos anualmente (quando em tratamento dietético)</li><li>• Somente se forem considerados um problema</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Exame clínico</li><li>• Exames de imagem neurológicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anualmente</li><li>• Somente se houver novos sintomas no SNC</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Exames dos olhos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pelo menos anualmente</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Teste de QI</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pelo menos a cada 5 anos durante a infância</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Avaliação clínica psicológica ou psiquiátrica</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se necessário</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Densitometria óssea (DEXA)</li></ul>	A cada 3 a 5 anos a partir da adolescência (a menos que seja necessário mais cedo)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perfil lipídico, revisão de risco cardiovascular</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uma vez na infância, anualmente na idade adulta</li></ul>

SNC = sistema nervoso central; DEXA = absorptometria de raio-X de dupla energia.

## Cirurgia

Quando se tem HCU, passar por uma cirurgia e receber anestesia geral podem ocasionar problemas. Altas concentrações de homocisteína podem aumentar os riscos de formação de coágulos sanguíneos (tromboembolismo). Para minimizar esses riscos, as concentrações de homocisteína devem estar controladas em níveis seguros antes de qualquer cirurgia, e deve-se seguir rigorosamente a dieta e o uso corretos dos medicamentos antes de qualquer cirurgia.<sup>2</sup>

As diretrizes também recomendam que outras medidas antitrombóticas padrão, como a prevenção da desidratação, o uso de meias elásticas e de sistemas de compressão das pernas, e a mobilização precoce, sejam usadas durante e após a cirurgia. A heparina (um anticoagulante) também pode ser usada para prevenir coágulos sanguíneos se houver impossibilidade de se mover após a cirurgia.<sup>2</sup>

O óxido nitroso, que é às vezes utilizado para sedar e relaxar as pessoas durante cirurgia e tratamento dentário, afeta a vitamina B12, elevando as concentrações de homocisteína e, em geral, deve ser evitado (converse com seu médico ou dentista sobre isso).<sup>2</sup>

## Doença

Doenças menores, como resfriados ou gripes, podem fazer com que as concentrações de homocisteína aumentem. Isso não deve ser um problema se a doença for curta e os tratamentos para a homocistinúria não precisarem ser interrompidos. Quando as concentrações de homocisteína estiverem mais altas do que deveriam ao longo de semanas ou meses, complicações de saúde de longo prazo podem se tornar um problema, e pode ser necessário um acompanhamento nutricional mais frequente.<sup>2</sup>

Uma vez que a HCU aumenta o risco de coágulos sanguíneos, é importante ingerir líquidos com frequência para evitar desidratação quando estiver doente (por exemplo, em função de diarreia e vômitos) e não permanecer na cama (imobilizado) por muito tempo.

## Viagens

Não existem estudos publicados sobre as precauções a serem tomadas em viagens quando se tem HCU. Contudo, são recomendadas precauções padrão para minimizar o risco de coágulos sanguíneos: movimentar-se o máximo possível enquanto estiver viajando (por exemplo, flexionando os músculos ou andando periodicamente pelo avião) e mantenha-se bem hidratado.<sup>2</sup>

Se você teve um coágulo sanguíneo ou encontra-se em alto risco de ter, seus médicos podem recomendar que você tome heparina preventivamente durante a viagem.

Muitos médicos podem nunca ter entrado em contato com a HCU, por isso pode ser útil levar algumas informações que ajudem a explicar a condição rara quando você estiver viajando. Para períodos mais longos fora de casa, sua equipe de cuidados médicos poderá sugerir um médico local capaz de ajudar a supervisionar seus cuidados.

# VIVER A VIDA

## O segredo para melhorar os resultados

**Um diagnóstico preciso é o primeiro passo para melhorar os cuidados e os resultados para aqueles que vivem com uma doença rara como a HCU. O segundo passo é seguir o tratamento de longo prazo recomendado.**

Na HCU, a perda do controle bioquímico, em qualquer idade, pode levar a complicações graves que podem ser fatais.<sup>2</sup> Essas complicações podem ser evitadas com tratamento de longo prazo, mas uma vez ocorrida a deterioração, em geral esta não pode ser revertida. Contudo, o tratamento pode evitar que as complicações existentes agravem-se e que ocorram outros problemas. Isso significa que as pessoas, particularmente os adolescentes e jovens adultos, que não seguem os tratamentos recomendados põem sua saúde em risco.

Quando a HCU é detectada precocemente e tratada adequadamente, as crianças são capazes de atingir seu pleno potencial. O risco de ocorrência de complicações (e sua gravidade) está relacionado com a idade em que a HCU é diagnosticada, quão bem o tratamento é seguido e se há resposta à vitamina B6.

Na forma mais grave da HCU, a que não responde à vitamina B6, os melhores resultados são alcançados quando a doença é identificada na triagem neonatal e o tratamento é iniciado logo após o nascimento.

### Complicações da HCU

As principais complicações da HCU não tratada afetam quatro partes do corpo: os olhos, o esqueleto, o cérebro e o sistema vascular. Podem ser afetados os quatro sistemas ou apenas um deles. As complicações podem variar de leves a graves – mas são progressivas a menos que a HCU seja diagnosticada e tratada.



#### •Os olhos

Problemas oculares (complicações oftalmológicas) são comuns na HCU não tratada. O primeiro sinal é a grave e rápida piora da miopia em idade precoce. O subluxação do cristalino para longe do centro do olho (ectopia lentis) é outro sinal da HCU, e o que frequentemente leva ao diagnóstico da doença. É muito raro em crianças com menos de dois anos de idade, mas sem tratamento a maioria das crianças não responsivas à vitamina B6 (85%) terá subluxação dos cristalinos até os 12 anos de idade<sup>2</sup>.

Outras complicações incluem glaucoma (perda da visão devido ao aumento da pressão ocular que causa lesões no nervo óptico) e descolamento da retina (separação da camada de células nervosas que reveste a parte posterior do olho). “Palpitação” ou “tremor” da parte colorida dos olhos (iridodonesse) ocorre com a subluxação precoce do cristalino.

Após o diagnóstico, são recomendados exames minuciosos regulares com um oftalmologista. A atividade física é importante para a saúde e o bem-estar de todos, e muitas atividades podem ser seguramente incorporadas em sua rotina diária. Contudo, por causa do risco de subluxação do cristalino, os esportes de contato, como rugby e boxe, devem ser evitados pelo risco de enucleação do globo ocular.



#### •O esqueleto

Problemas com a maneira como se formam e crescem os ossos (complicações esqueléticas) também são comuns na HCU não tratada. Os problemas esqueléticos não são observados ao nascimento e são muito raramente vistos em bebês ou em crianças muito novas. Os primeiros sinais da HCU não tratada podem incluir crescimento muito rápido.<sup>2</sup>

Joelho valgo e pés demasiadamente arqueados são normalmente os primeiros problemas esqueléticos a aparecer. Braços e pernas começam a parecer excessivamente longos em comparação com o corpo em torno da puberdade, o tórax pode ficar afundado ou se projetar, e pode ocorrer uma curvatura na coluna. O abarrotamento da boca causado pelos dentes e um palato alto e arqueado podem fazer com que os dentes superiores se sobressaiam mais e alterem a aparência do rosto. A fisionomia das pessoas idosas que têm HCU não tratada pode ser muito semelhante a das pessoas com síndrome de Marfan.<sup>2</sup>

A osteoporose (enfraquecimento ósseo), especialmente da coluna vertebral, é a complicação esquelética mais consistentemente observada e a avaliação da densidade óssea é recomendada a cada três a cinco anos a partir da adolescência<sup>2</sup> Se a baixa densidade óssea torna-se um problema, pode ser necessário verificar as concentrações de vitamina D e cálcio da dieta, e podem ser recomendados exercícios com pesos para ajudar a melhorar a saúde óssea.



### •O cérebro e o sistema nervoso

Os problemas da HCU ligados ao cérebro e ao sistema nervoso (complicações psicológicas e neurológicas) em pessoas não tratadas podem incluir: atraso no desenvolvimento, incapacidades intelectuais, convulsões, AVCs, problemas psiquiátricos e comportamentais, bem como distúrbios do movimento.<sup>2</sup>

O atraso no desenvolvimento é, às vezes, o primeiro sintoma percebido pelos pais ou pelos médicos. As crianças com HCU não tratada podem demorar mais que o normal para alcançar metas de desenvolvimento, como sentar, ficar em pé, andar e falar. Em torno de uma em cinco crianças com HCU não tratada desenvolverá convulsões até os 12 anos de idade.<sup>2</sup>

Muitas pessoas não tratadas desenvolvem problemas psicológicos que podem incluir depressão, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de personalidade e episódios psicóticos.<sup>12</sup>



### •O sistema vascular

O sistema vascular (circulatório) é composto de artérias, veias e capilares que carregam sangue por todo o nosso corpo. A HCU aumenta o risco de desenvolvimento de coágulos sanguíneos (trombos). Esses coágulos sanguíneos podem ocorrer em qualquer idade e os sintomas dependerão de qual vaso sanguíneo é bloqueado. As veias são comumente afetadas na HCU, e 50% das complicações vasculares são trombose venosa profunda (TVP). Às vezes, parte do coágulo pode se soltar e ser levado pelo sangue até bloquear uma artéria nos pulmões (embolia pulmonar). Cerca de um terço das complicações vasculares são AVCs nos quais o fluxo sanguíneo no cérebro é afetado.<sup>2</sup>

Na HCU, os AVCs (particularmente em pessoas jovens) são causados por um coágulo sanguíneo que bloqueia uma veia impedindo que o sangue seja drenado para fora do cérebro (trombose do seio sagital). Isso é incomum, já que a maioria dos AVCs é causada por anormalidades das artérias que levam sangue ao cérebro.

Complicações vasculares são comuns na HCU não tratada ou mal controlada. A desidratação pode aumentar o risco de formação de coágulos sanguíneos, particularmente em crianças, por isso é importante estar sempre bem hidratado.<sup>2</sup>

### •Outras complicações

Outras complicações mais raras incluem pancreatite (inflamação do pâncreas), pneumotórax espontâneo (colapso pulmonar), descoloração da pele (hipopigmentação), erupções cutâneas nas bochechas (rubor malar) e rupturas na parede abdominal (hérnia inguinal).<sup>2,13</sup>

## Fertilidade, gravidez e contracepção

A HCU não parece afetar a fertilidade, portanto, alguma forma de contracepção será necessária se você não estiver planejando ter filhos.

**As mulheres devem evitar quaisquer contraceptivos que contenham o hormônio estrogênio, pois este aumenta o risco de coágulos sanguíneos (trombose).**

Se possível, a gravidez deve ser planejada para que cuidados possam ser tomados antes e após a concepção. Ao aderir aos tratamentos recomendados, as complicações geralmente podem ser evitadas e têm sido relatados muitos casos de gravidez e muitos nascimentos bem-sucedidos.

Uma vez grávida, ter HCU não parece aumentar o risco de aborto (se o controle metabólico for bom) ou aumentar o risco de defeitos congênitos.<sup>2</sup> Contudo, a HCU faz aumentar, sim, o risco de coágulos sanguíneos durante a gravidez, no parto e por algumas semanas após o nascimento.

A terapia anticoagulante (com heparina) é recomendada durante a gravidez para ajudar a evitar coágulos sanguíneos. Isso geralmente é recomendado durante a última parte da gravidez (terceiro trimestre) e por um período de seis semanas após o parto.<sup>2</sup>

O monitoramento bioquímico frequente e as avaliações dietéticas, durante a gravidez e após o nascimento, são importantes para ajudar a manter as necessidades de energia e de proteína da mãe, bem como assegurar que os alvos de homocisteína sejam alcançados. A betaína foi usada na gravidez sem efeitos adversos.<sup>2</sup>



# TOMAR DECISÕES













Tomar decisões ou expressar opiniões sobre os diferentes tratamentos, compartilhar informações e sentimentos, e aceitar as instruções da equipe de saúde fazem parte da jornada da HCU – um processo que tem o objetivo de ajudar as pessoas a ficarem bem e lidar melhor com sua condição.

É importante descobrir o máximo possível sobre a HCU e seu tratamento, para que você possa conversar sobre quaisquer problemas ou preocupações que tenha com sua equipe de cuidados clínicos.

**Uma desordem metabólica não é uma coisa que você pode tratar sozinho – é um esforço de equipe, e com apoio, as coisas podem parecer um pouco menos assustadoras.**

Fazer perguntas e manter-se informado significa que você está em uma posição melhor para tomar as melhores decisões para si ou para seu filho. Muitas vezes, é útil anotar as perguntas que você deseja fazer, e levá-las em sua próxima consulta.

**Questões que podem ser úteis:**

-  **Qual é sua experiência com a HCU?**
-  **O que o diagnóstico significa para mim (meu filho, nossa família) agora e no futuro?**
-  **Quais são os exames, testes ou consultas de acompanhamento adicionais necessários?**
-  **Em quanto tempo os resultados dos exames ficam prontos?**
-  **Você pode repassar as informações dos exames comigo (novamente)?**
-  **O que cada opção de tratamento exige de mim?**
-  **Se meu filho tivesse um filho, ele também teria HCU?**
-  **Eu e meu parceiro precisamos passar por festes? Os outros membros da família precisarão passar por festes?**
-  **Como e quando explicamos a HCU para o nosso filho?**
-  **Existem outros problemas clínicos associados à HCU?**
-  **De que serviços eu provavelmente precisarei?**
-  **Onde posso procurar apoio?**

## Onde encontrar ajuda e apoio

### · Organizações de HCU

European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (EHOD – Rede e Registro Europeus de Homocistinúria e Defeitos de Metilação)

Site : <http://www.e-hod.org>

HCU Network America (Rede Americana de HCU)

Email: [hcunetworkamerica@gmail.com](mailto:hcunetworkamerica@gmail.com)

Site: <http://www.hcunetworkamerica.org>

HCU Network Australia (Rede Australiana de HCU)

Email: [info@hcunetworkaustralia.org.au](mailto:info@hcunetworkaustralia.org.au)

Site: <http://www.hcunetworkaustralia.org.au>

### · Rare Diseases and Research Organisations (Organizações de Doenças Raras e Pesquisa)

Australian Society for Inborn Errors of Metabolism (ASIEM – Sociedade Australiana para Erros Inatos de Metabolismo) – um grupo de interesse especial da Human Genetics Society of Australia (HGSA – Sociedade de Genética Humana da Austrália)

Site: <https://www.hgsa.org.au/asiem>

Canadian Organization for Rare Disorders (Organização Canadense para Distúrbios Raros)

Site: <http://www.raredisorders.ca>

CLIMB (Children Living with Inherited Metabolic Diseases – Crianças Vivendo com Doenças Metabólicas Hereditárias)

Email: [enquiries@climb.org.uk](mailto:enquiries@climb.org.uk)

Site: <http://www.CLIMB.org.uk>

EURORDIS – Rare Diseases Europe (Doenças Raras Europa)

Site: <https://www.eurordis.org>

GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center – USA – Centro de Informações sobre Doenças Genéticas e Raras – EUA)

Site: <https://rarediseases.info.nih.gov>

Genetic Alliance Australia (Aliança de Genética da Austrália)

Site: <http://www.geneticalliance.org.au>

Genetic Alliance UK (Aliança de Genética do Reino Unido)

Site: <http://www.geneticalliance.org.uk>

Genetic Alliance USA (Aliança de Genética dos EUA)

Site: <http://www.geneticalliance.org>

Global genes (Genes globais)

Site: <https://globalgenes.org>

Metabolic Dietary Disorders Association (Associação de Distúrbios Dietéticos Metabólicos)

Site: <https://www.mdda.org.au>

New Zealand Organisation for Rare Disorders (Organização para Distúrbios Raros da Nova Zelândia)

Site: <https://www.nzord.org.nz>

NORD (National Organisation for Rare Diseases – USA – Organização Nacional para Doenças Raras – EUA)

Site: <http://www.rarediseases.org>

Rare Diseases South Africa (Doenças Raras África do Sul)

Site: <http://www.rarediseases.co.za>

Rare Diseases Sweden (Doenças Raras Suécia)

Site: <http://www.sallsyntadiagnoser.se>

Rare Voices Australia (Vozes Raras Austrália)

Email: [info@rarevoices.com.au](mailto:info@rarevoices.com.au)

Site: <https://www.rarevoices.org.au>

Unique the Rare Chromosome Disorder Support Group

(Único o Grupo de Apoio aos Distúrbios Cromossômicos Raros)

Site: <http://www.rarechromo.org>

## •Bancos de Dados de Referência para Doenças Raras

Orphanet

Website: <http://www.orpha.net>

Rare Disease Connect (Conexão de Doenças Raras)

Website: <https://www.rareconnect.org>

## •Apoio dietético

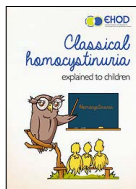
The ASIEM Low Protein Handbook for Homocystinuria (Manual de Baixa Proteína para a Homocistinúria da ASIEM)  
A ASIEM produziu vários manuais dietéticos para ajudar os nutricionistas e as famílias a tratar diferentes distúrbios metabólicos, incluindo a HCU, que estão disponíveis em:

<https://www.hgsa.org.au/resources/asiem-resources-for-parents-and-families/asiem-dietary-handbooks>

Dietitians Association of Australia (DAA - Associação dos Nutricionistas da Austrália)

Site: <https://daa.asn.au>

## •Apoio dietético



Um livreto informativo criado para explicar a HCU às crianças está disponível em inglês e em outros oito idiomas no site da EHOD:

<http://www.e-hod.org/information-for-children>

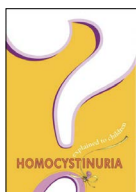
Um livreto informativo criado para explicar a HCU aos pais, pacientes e famílias também está disponível em inglês e em outros oito idiomas no site da EHOD:

<http://www.e-hod.org/information-for-adults-parents-carers>



O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, também preparou um livreto informativo para crianças sobre a homocistinúria clássica. Ele está disponível em inglês, espanhol e português no site da HCU Network Australia:

<https://www.hcunetworkaustralia.org.au>



A Orphan Europe em conjunto com a CLIMB prepararam um livreto informativo sobre a homocistinúria para crianças. Disponível no site da Orphan Europe em inglês e em outros seis idiomas:

<http://www.orphan-europe.com/patients-and-families/homocystinuria>

Quaisquer informações fornecidas pelas fontes acima devem ser discutidas com sua equipe de cuidados médicos e não devem substituir a orientação desta. A lista de fontes de informação aqui apresentada sobre a HCU não é completa.



# GLOSSÁRIO

**Aminoácidos** – unidades básicas que compõem uma proteína.

**Aminoácidos essenciais** – aminoácidos que não podem ser produzidos (sintetizados) dentro do nosso corpo, e precisam ser fornecidos por meio dos alimentos que ingerimos.

**Aminoácidos não essenciais** – aminoácidos que podem ser produzidos por nosso organismo e não são “essenciais” em nossa dieta.

**Anticoagulantes** – medicamentos, como a heparina, utilizados para ajudar a evitar a formação de coágulos sanguíneos.

**Apresentação clínica** – sinais e sintomas físicos associados a uma doença específica e utilizados para ajudar a diagnosticar a condição.

**Caso índice** – primeira pessoa a ser identificada em um grupo de casos relacionados de uma doença transmissível ou hereditária.

**Catalisador** – substância que ajuda a acelerar uma reação química, mas não é permanentemente alterada no processo.

**Cistationina** – aminoácido que é um estágio intermediário na produção de cisteína. A metionina é metabolizada em homocisteína, que se combina com a serina para formar cistationina, que é então convertida em cisteína.

**Cistationina beta-sintase** – também conhecida como CBS, enzima que catalisa a conversão dos aminoácidos homocisteína e serina em cistationina.

**Cisteína** – aminoácido não essencial produzido pelo corpo a partir do aminoácido essencial metionina; a cisteína pode se tornar semi-essencial quando a ingestão de metionina for limitada.

**Cobalamina** – outro nome para a vitamina B12.

**Cromossomo** – estrutura que existe em nossas células, composta por uma cadeia muito longa de DNA. Um cromossomo pode conter milhares de genes e está envolvido na transmissão de informações de hereditariedade.

**Distúrbio metabólico** – ocorre quando os processos metabólicos normais do organismo falham, provocando assim a produção de muita ou pouca quantidade de substâncias específicas necessárias para manter o corpo saudável.

**DNA** – ou ácido nucleico de desoxirribose, molécula longa que contém nosso código genético único (instruções necessárias para produzir todas as proteínas em nosso corpo, fundamentais para que consigamos nos desenvolver, viver e nos reproduzir).

**Ectopia lentis** – subluxação do cristalino.

**Edema cerebral** – o mesmo que inchaço cerebral, acúmulo de fluidos nos tecidos do cérebro.

Enzima – proteína que atua como catalisador dentro das células vivas e ajuda a acelerar uma reação química.

**Esvoliose** – curvatura lateral anormal da coluna vertebral.

**Folato** – também chamado de vitamina B9 ou ácido fólico.

**Metabólitos** – substâncias produzidas durante o metabolismo ou que participam de um processo metabólico.

**Metionina** – um dos nove aminoácidos essenciais necessários em nossa dieta. É metabolizado para formar a homocisteína.

**Miopia** – distúrbio de visão em que os objetos próximos são vistos com clareza, mas os que estão distantes não são nítidos.

**Mutação genética** – alteração permanente na sequência de DNA que forma um gene e pode afetar um único bloco de construção do DNA ou uma grande parte de um cromossomo que inclui muitos genes.

**Neuropatia** – lesão ou doença que afeta os nervos.

**Ofthalmologista** – médico que tem especialidade no diagnóstico e tratamento de distúrbios oculares e do sistema visual.

**Osteoporose** – condição que afeta os ossos, fazendo com que eles fiquem fracos e mais propensos a fraturas.

**Pectus carinatum** – peito saliente.

**Pectus excavatum** – peito afundado.

**Pes cavus** – pé com um peito alto ou em arco.

**Piridoxina** – outro nome para a vitamina B6.

**Pré-natal** – algo que acontece no período que precede o nascimento.

**Prognóstico** – opinião baseada na experiência clínica sobre o curso provável de uma condição médica.

**Síndrome de Marfan** – distúrbio genético do tecido conjuntivo corporal que pode afetar o coração, os olhos, ossos e pulmões.

**Triagem neonatal** – testes realizados em recém-nascidos a fim de evidenciar certos transtornos prejudiciais ou potencialmente fatais não aparentes ao nascimento.

**Trombo** – coágulo de sangue (plural: trombos).

**Tromboembolismo** – situação em que um vaso sanguíneo fica bloqueado por um coágulo de sangue que foi desalojado de outro vaso sanguíneo e percorreu o sistema circulatório.

**Via metabólica** – série de reações químicas interligadas que ocorrem em uma célula e levam à produção ou à degradação de determinadas substâncias.

**Genes** – unidades básicas da hereditariedade que atuam como instruções para produzir todas as proteínas do corpo. São compostos de pequenas seções de DNA e estão localizados em nossos cromossomos.

**Genu valgum** – também chamado de joelho valgo (situação em que os joelhos angulam para dentro e podem se tocar quando as pernas estão esticadas).

**Glaucoma** – condição que afeta o nervo óptico, que conecta o olho ao cérebro, frequentemente causada pelo aumento da pressão no olho, e que pode levar à perda permanente da visão.

**Homocisteína** – aminoácido que é um intermediário no metabolismo da metionina e da cisteína.

**Iridodonsese** – movimento de vibração ou tremor da íris (parte colorida do olho) quando o olho se move. Sinal da subluxação total ou parcial do cristalino (ectopia lentis).

**Metabolismo** – as muitas reações químicas diferentes que acontecem continuamente em nosso organismo, que nos permitem viver e funcionar normalmente.

## REFERÊNCIAS

1. Street RL Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns*. 2009; 74:295–301.
2. Morris A, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017; 40:49–74.
3. NIH. Your digestive system and how it works. Homocystinuria. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/digestive-system-how-it-works> (accessed 4 April 2018).
4. Testai FD, Gorelick PB. Inherited metabolic disorders and stroke Part 2: Homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol*. 2010; 67:148–153.
5. Therapeutic Goods Administration (TGA). Orphan drugs program discussion paper. May 2015.
6. NIH. GARD Genetic and Rare Disease Information Center. FAQs about rare diseases. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/pages/31/faqs-about-rare-diseases> (accessed 4 April 2018).
7. Rare Voices Australia. What is a rare disease. <https://www.rarevoices.org.au/page/15/what-is-a-rare-disease> (accessed 4 April 2018).
8. HCU Network Australia, unpublished data.
9. NIH. Your guide to understanding genetic conditions. Homocystinuria. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/homocystinuria#statistics> (accessed 4 April 2018).
10. HCU Network Australia, unpublished data.
11. Grobe H. Homocystinuria (cystathionine synthase deficiency). Results of treatment in late-diagnosed patients. *Eur J Pediatr*. 1980; 135:199–203.
12. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. 2004 Jan 15 [Updated 2017 May 18]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1524/> (accessed 4 April 2018).
13. Kraus JP. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. 2015. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/homocystinuria-due-to-cystathionine-beta-synthase-deficiency/> (accessed 4 April 2018).
14. ANVISA RDC 205 de 28 de Dezembro de 2017 Diário Oficial da União 29/12/2017; 28- 144

**Notes:**

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



For more information about classical homocystinuria or patient support please visit [www.hcunetworkaustralia.org.au](http://www.hcunetworkaustralia.org.au). HCU Network Australia is a Health Promotion Charity established in 2014, with the vision “to be a driving force in the journey to a cure, improving quality of life along the way”. Our aim is to improve individual outcomes through education, research and support. If you would like to contact HCU Network Australia, please send us an email at [info@hcunetworkaustralia.org.au](mailto:info@hcunetworkaustralia.org.au).



The production of this document was supported by grants from Emerge Health Pty Ltd and Orphan Technologies Ltd



---

This guide is for information only and should not be relied upon in place of medical advice. Any medical information is not intended as a substitute for informed medical advice. Consult a doctor or other health care professional for diagnosis and treatment of HCU. While all reasonable care in compiling the information has been made we make no warranty as to its accuracy.