

# Vamos falar sobre erros inatos do metabolismo?

Patrícia Fernanda Schuck, Gustavo Costa Ferreira

Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail:

leim@bioqmed.ufjf.br

Você já ouviu falar em erros inatos do metabolismo (EIM)? Provavelmente poucas pessoas dirão que sim. EIM são doenças genéticas raras causadas pela deficiência quantitativa ou qualitativa de uma proteína, levando a alterações no metabolismo (Figura 1). Geralmente, essas proteínas deficientes são enzimas, mas podem também ser transportadores, prejudicando os processos de síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas do organismo. Como consequência, ocorre o acúmulo de substâncias endógenas potencialmente tóxicas nos tecidos e líquidos biológicos dos pacientes. Dependendo da via metabólica afetada, diferentes órgãos e sistemas podem ser afetados, e frequentemente alterações cerebrais e deficiência intelectual são observadas nos pacientes.

A primeira vez que o termo “EIM” foi usado foi em 1908, quando o médico inglês Archibald Garrod descreveu um grupo de doenças genéticas por ele identificadas: alcaptonúria, cistinúria, pentosúria e albinismo (Scriver, 2008). Desde então, já foram descritas mais de 1000 doenças, afetando diferentes vias metabólicas e apresentando sintomatologia variada (Ferreira et al., 2019). E, mais de um século depois, ainda pouco se fala sobre EIM.

Os EIM correspondem a aproximadamente 10% das doenças genéticas conhecidas. O diagnóstico de alguns EIM pode ser feito por testes de triagem neonatal. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, do qual faz parte o teste do pezinho, foi estabelecido em 2001 (Portaria GM/MS nº 822/2001) e incluía 6 doenças (fenilcetonúria, deficiência de biotinidase, fibrose cística, hemoglobinopatias, hiperplasia adrenal congênita e hipotireoidismo congênito). Em 2021, o teste do pezinho

ofertado gratuitamente pelo SUS foi ampliado (Lei nº 14.154), passando a incluir mais de 50 doenças (Ministério da Saúde, 2021). Entretanto, mais de dois anos depois, poucos estados implementaram a ampliação até o momento.

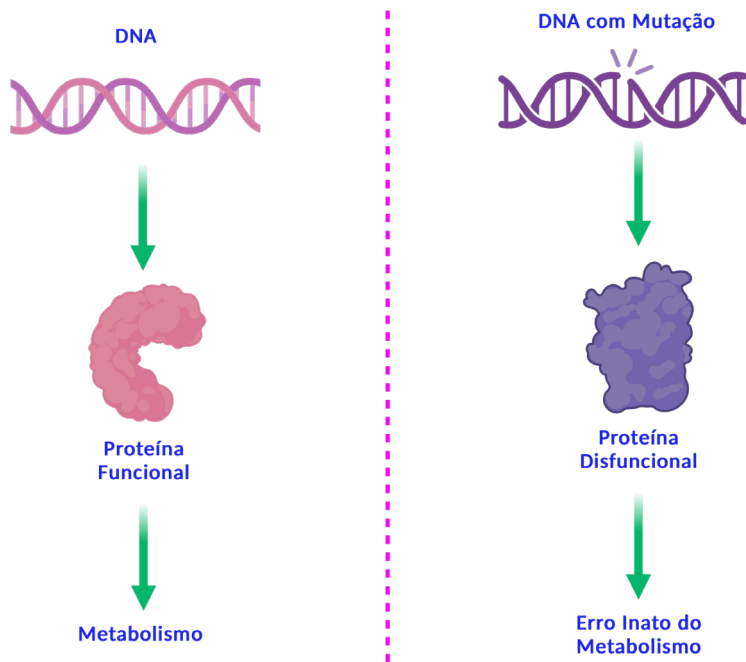


Figura 1. Os erros inatos do metabolismo são causados por mutações em genes, levando à produção de uma proteína que não consegue exercer adequadamente a sua função. Frequentemente, essas proteínas deficientes são enzimas, prejudicando os processos de síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas do organismo. Com isso, há alterações em vias metabólicas, podendo causar problemas em diferentes órgãos e sistemas. Criada com o Biorender (biorender.com).

Embora individualmente raros, os EIM em conjunto apresentam uma frequência aproximada de 1:500 – 1:2000 recém-nascidos. Entretanto, esses dados são certamente subestimados, considerando que a maioria dos EIM é subdiagnosticada. É importante ressaltar que muitos EIM não estão incluídos no programa de triagem neonatal e alguns países sequer possuem este programa. Além disso, os EIM não são a primeira suspeita diagnóstica

em casos de crianças gravemente doentes, com atraso do desenvolvimento ou com perda das suas funções neurocognitivas. Ante a multiplicidade de sinais e sintomas, muitas vezes sobrepostos aos de outras doenças, o diagnóstico de EIM constitui ainda um enorme desafio. A maioria destes pacientes apresenta diagnóstico tardio e precisa consultar em média 10 médicos para chegar ao diagnóstico correto (BVS, 2021). Estima-se que o diagnóstico definitivo leve em média 7 anos, e um importante fator que colabora para tal é a falta de informação sobre EIM mesmo por parte de profissionais da saúde.

Ainda que subdiagnosticados, os EIM correspondem a 6-8% das admissões hospitalares pediátricas e 25% dos casos de morte súbita infantil (Fukao e Nakamura, 2019; Ismail et al., 2019), tornando-se um problema de saúde pública. É de extrema importância que o diagnóstico ocorra de forma precoce para que o tratamento seja iniciado o mais cedo possível, evitando, assim, a manifestação ou a piora dos sintomas (Vernon, 2015). Por exemplo, os sintomas cerebrais são muitas vezes irreversíveis. Assim, o diagnóstico precoce impacta fortemente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Diagnósticos tardios podem representar um agravamento dos sintomas, muitas vezes aumentando o grau de dependência dos pacientes. Isso também resulta em uma sobrecarga dos familiares, em virtude dos cuidados com os pacientes e com aspectos psicossociais, além de sobrecarga financeira com os tratamentos paliativos necessários para dar suporte aos pacientes. Embora um tratamento específico ou a cura ainda sejam raros, o tratamento pode incluir dieta restritiva, eliminação dos compostos tóxicos acumulados por diálise, terapia de reposição enzimática e transplante de órgãos (Gambello e Li, 2018).

É importante ressaltar que o estudo dos EIM é essencial para avançar a nossa compreensão tanto de cada uma das doenças específicas, como também das potenciais implicações mais amplas das alterações metabólicas de cada doença para a saúde e correto funcionamento dos nossos órgão e sistemas. A investigação sobre EIM também proporciona frequentemente informações que podem ter implicações para outras doenças mais comuns.

Para os EIM, são necessários mais pesquisas, mais investimentos, mais trabalho. Mas, para que tudo isso aconteça, precisa-se antes de conversas, informação, conscientização. Precisa-se de cursos, aulas, divulgação, rodas de conversa nas escolas, nas universidades, nos hospitais, na comunidade e informações em redes sociais e nos veículos de comunicação. Por isso, fazemos um importante convite a todos: vamos falar sobre EIM?

#### Referências

- BVS - Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/28-02-dia-mundial-das-doencas-raras/>.
- FERREIRA, C. R.; van KARNEBEEK, C. D.; VOCLEY, J.; BLAU, N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet. Med.* v.21, p.102-106, 2019.
- FUKAO, T.; NAKAMURA, K. Advances in inborn errors of metabolism. *J Hum Genet.*, v.64, p.65, 2019.
- GAMBELLO, M. J.; LI, H. Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J. Genet. Genom.*, v. 45, p. 61-70, 2018.
- ISMAIL, I. T.; SHOWALTER, M. R.; FIEHN, O. Inborn Errors of Metabolism in the Era of Untargeted Metabolomics and Lipidomics. *Metabolites.*, v. 21, p. 242, 2019.
- Programa de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acao-a-informacao/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal>.
- SCRIVER, C. R. Garrod's croonian lectures (1908) and the charter "inborn errors of metabolism": Albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 31, p. 580-598, 2008.
- VERNON, H. J. Inborn Errors of Metabolism: Advances in Diagnosis and Therapy. *JAMA Pediatr.*, v. 169, p. 778-82, 2015.