

LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE ENFERMAGEM

A IMPORTÂNCIA DA INCLUSÃO DA GALACTOSEMIA NO PROGRAMA
NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

KÍVIA RAISSA OLIVEIRA

NATAL-RN 2012

KÍVIA RAISSA OLIVEIRA

A IMPORTÂNCIA DA INCLUSÃO DA GALACTOSEMIA NO PROGRAMA
NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

Artigo científico apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II de graduação em Enfermagem do Centro Universitário do Rio Grande do Norte – UNI-RN.

Orientadora: Prof^aDr^aEverlaneFerreira Moura

NATAL-RN 2012

A IMPORTÂNCIA DA INCLUSÃO DA GALACTOSEMIA NO PROGRAMA NACIONAL DE TRIAGEM NEONATAL

OLIVEIRA, Kívia Raissa¹

MOURA, Everlane Ferreira²

RESUMO:

Com base em pesquisas realizadas, o objetivo principal é esclarecer aos profissionais de saúde e às autoridades a relevância de se ter conhecimento à respeito da galactosemia bem como apresentar o diagnóstico de galactosemia como um teste importante para ser incluído na triagem neonatal do Programa Nacional de Triagem Neonatal e a veracidade das suas causas, visto que o programa nacional só prioriza apenas quatro tipos de distúrbios metabólicos, excluindo a galactosemia dessa triagem, onde apenas quem tem condições financeiras podem realizar uma triagem completa, expondo as consequências da exclusão desse distúrbio. Com base em pesquisas bibliográficas o estudo apresenta a história da política pública brasileira, que regem a inclusão de doenças metabólicas no programa de triagem neonatal do sistema público de saúde (SUS). **Palavras-chave:** galactosemia, distúrbios metabólicos, triagem neonatal.

ABSTRACT:

Based on research, the main goal is to clarify health professionals and authorities the importance of being aware about the galactosemia and present the diagnosis of galactosemia as an important test to be included in newborn screening of the National Screening neonatal and veracity of its causes, as the only national program prioritizes only four types of metabolic disorders, excluding this galactosemia screening, where only those who can afford can perform a complete screening, exposing the consequences of the exclusion of this disorder. Based on library research study presents the history of Brazilian public policy governing the inclusion of metabolic diseases in the newborn screening program in the public health system (SUS). Keywords: galactosemia, metabolic disorders, newborn screening.

¹ Discente do curso de enfermagem do 4º ano turma B do Centro Universitário do Rio Grande do Norte

² Docente da disciplina de bioquímica e química orgânica do Centro Universitário do Rio Grande do Norte

INTRODUÇÃO

Os erros metabólicos hereditários são distúrbios bioquímicos, geneticamente determinados, nos quais um defeito enzimático específico produz um bloqueio metabólico que pode originar uma doença (OSÓRIO, ROBINSON, 2002).

A maioria dos erros metabólicos nos quais seja identificado um produto gênico deficiente ou anormal pode ser diagnosticada pré-natalmente. Isso pode ser feito por análise bioquímica de amniócitos cultivados, obtidos por meio da amniocentese (OSÓRIO, ROBINSON, 2002).

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças geneticamente determinadas que correspondem a cerca de 10% de todas as doenças genéticas. Individualmente raros, os cerca de 500 distúrbios conhecidos têm uma incidência em conjunto estimada em 1/1.000 nascidos vivos. Desta forma, cumulativamente, causam importante agravo na saúde (ARAÚJO, 2004).

Os EIM ocorrem devido a um defeito enzimático específico que determina um bloqueio de uma via metabólica. Este bloqueio, por sua vez ocasiona o acúmulo do substrato inicial, ou a deficiência do produto da reação, ou o desvio da rota metabólica com formação de outro produto final (ARAÚJO, 2004). Segundo Osório 2002, o acúmulo do substrato pode acarretar, duas principais consequências: a toxicidade devido ao acúmulo do substrato e utilização de vias alternativas com superposição de metabólitos tóxicos. A exemplo da primeira consequência, têm-se a forma clássica de galactosemia, de herança autossômica recessiva, o qual resulta da deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridil-transferase, que normalmente converte galactose-1-fosfato em glicose -1-fosfato. Nos homozigotos, esta etapa está bloqueada, acumulando-se galactose nas células sanguíneas, no fígado, cérebro e rins.

A galactosemia é um erro inato do metabolismo de carboidratos, que afeta a via metabólica de galactose, uma deficiência de qualquer uma das enzimas envolvidas na degradação do açúcar. galactose quinase (GALK); galactose 1-fosfato uridiltransferase (GALT) e uridina difosfato galactose-4-epimerase (GALE). O modo de herança é autossômica recessiva (GARCIA, 2001).

Segundo Devlin (2011), a galactosemia é a incapacidade da transformação de galactose em glicose, que estão sujeitos a defeitos genéticos, que produzem essa doença hereditária. Quando há este defeito os indivíduos são incapazes de metabolizar a galactose, derivada da lactose em metabólitos de glicose. Podem ser derivados a deficiência de enzimas, estas: galactoquinase (GALK) ; galactose 1-fosfato uridiltransferase (GALT) e uridina difosfato galactose 4-epimerase (GALE).

Sua herança autossômica recessiva da galactosemia e em todo mundo varia de 1:60.000 a 1:33.000 recém-nascidos, tratando-se de uma doença rara (CORNEJO,RAIMANN,2004).

Existe 3 tipos de galactosemia de acordo com o tipo de enzima deficiente no organismo. A galactosemia tipo 1,é causada pela deficiência da enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase, uma doença grave do metabolismo de carboidratos e provoca acumulação dessas enzimas em tecidos diferentes do corpo (olhos, cérebro, rins e fígado). No metabolismo normal, a galactose-1-fosfato é convertida a glicose-1-fosfato, nos homozigotos esta etapa metabólica está bloqueada, acumulando-se galactose nas células sanguíneas. Os bebês com galactosemia ao nascerem parecem normais, mas na segunda semana de vida começam a apresentar vômitos, diarreia, desidratação, icterícia, desnutrição e retardo do desenvolvimento. Quando não tratados sofrem complicações como cirrose, hepatoesplenomegalia, galactosúria, catarata e retardo mental (OSÓRIO, ROBINSON, 2011).

A tipo 2 é a deficiência da enzima galactoquinase impede a fosforilação da galactose para galactose-1-fosfato, e a galactose é convertida em galactinol, esse metabólito acumula-se no “inchaço da lente” causando desnaturação de proteínas que causam a catarata. (CORNEJO, RAIMANN, 2004).

A tipo 3 é a deficiência da enzima difosfato galactose-4-epimerase onde enzima responsável por reverter UDP-galactose em UDP-glicose, para que esta retorne ao processo metabólico normal. Quando isto não acontece, devido à deficiência dessa enzima, há um acúmulo de UDP-galactose. Ela é descrita de forma que lembra um déficit subtotal da galactosemia Tipo 1, a chamada galactosemia clássica. Descreve-se também como uma forma grave, com icterícia,

vômitos, hepatomegalia, catarata e lesão no sistema nervoso central(CORNEJO, RAIMANN, 2004).

A deficiência da enzima GALK causa a forma menos grave da doença, enquanto as enzimas GALT e GALE causam as formas mais grave e rara, respectivamente. Em todos os casos há acúmulo de substâncias tóxicas em células de tecidos alvos, levando o indivíduo a desenvolver catarata e disfunções hepáticas, renais e nervosas. O diagnóstico de galactosemia é possível através dos testes de triagem. A confirmação diagnóstica deve ser feita através da medida da atividade das enzimas GALT, GALK e GALE. (SOUZA, SCHWARTZ, GIUGLIANI, 2002). O tratamento envolve a remoção de lactose e galactose na dieta, a partir de crianças com suspeitas clínicas.

A maioria dos erros metabólicos hereditários podem ser diagnosticados pré-natalmente, obtidos por meio da amniocentese, técnica invasiva que utiliza o líquido amniótico, coletado por punção transabdominal, como auxílio da ultra-sonografia. As células presentes nesse líquido, após centrifugação, podem ser analisadas diretamente ou crescer in vitro (OSÓRIO. ROBINSON, 2002).

O tratamento envolve a remoção de lactose e galactose na dieta, a partir de crianças com suspeitas clínicas. Deve ser avaliada galactose periodicamente urinária e galactinol (CORNEJO, RAIMANN.2004).

A triagem neonatal é um meio de diagnosticar precocemente diversas doenças congênitas que não apresentam sintomas no período neonatal, afim de intervir no seu curso natural impedimento a instalação dos sintomas decorrentes dessas (ALMEIDA,2003).

No Brasil este Programa Nacional de Triagem Neonatal começou em 1976 na cidade de São Paulo apenas com o diagnóstico da fenilcetonúria, na década de 80, o hipotireoidismo congênito foi incluído na triagem. Em 2001, o Ministério da Saúde lançou uma portaria ministerial (Portaria GM/MS n.º 822, de 6 de junho de 2001), que instituiu no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, garantindo a todos os recém-nascidos brasileiros igual acesso aos testes de triagem (ALMEIDA,2003).

O Programa Nacional de Triagem Neonatal é um programa público coordenado pelo Ministério da Saúde que se ocupa da detecção, confirmação diagnóstica, acompanhamento e tratamento dos casos suspeitos de quatro doenças, conforme as fases de implantação dessa portaria, uma vez que existem diversidades entre os estados, no que diz respeito à organização das redes assistenciais. As fases com suas respectivas patologias contempladas são: Fase I - Hiporeoidismo congênito e fenilcetonúria; Fase II – Hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e hemoglobinopatias; e Fase III – Hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, hemoglobinopatias e fibrose cística (ALMEIDA,2003).

Segundo Leão e Aguiar (2008), define-se o processo de triagem em cinco etapas, ou seja, teste laboratorial, busca ativa dos casos suspeitos, confirmação diagnóstica, tratamento e seguimento por uma equipe multidisciplinar. A primeira etapa compreende ao teste de triagem propriamente dito, o objetivo é universal, ou seja, que todos os recém-nascidos sejam triados. A segunda etapa, no Brasil, denomina-se de busca ativa, é o acompanhamento do resultado e localização do recém-nascido e sua família, principalmente se o resultado for alterado, já que o tempo para início do tratamento é crucial para que a mortalidade, morbidade e sequelas sejam prevenidas. Resultados anormais devem ser comunicados, o mais rápido possível para que os testes diagnósticos sejam realizados. A terceira etapa é a realização dos testes diagnósticos, que variam de acordo com as doenças, diferenciam-se os resultados positivos, dos falso-positivos. A quarta etapa é o tratamento, que muitas vezes é por toda a vida o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar. A quinta etapa é a avaliação periódica de todas as etapas. Verifica-se a eficácia do tratamento e as dificuldades encontradas para sua efetivação (LEÃO, AGUIAR, 2008)

Atualmente, não há triagem neonatal para galactosemia no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) brasileiro e as crianças que apresentam a doença clássica podem necessitar de tratamento urgente, intensivo, para infecções generalizadas e insuficiência hepática, cirurgias como biópsia hepática, diálise e catarata. (CAMELO JUNIOR, 2011).

Considerando o crescente impacto das doenças genéticas no Brasil e a possibilidade de detecção precoce, acredita-se que cada país deva conhecer a

frequência de doenças metabólicas em sua população os próprios estudos de custo e benefício, para decidir sobre a inclusão ou não dos testes diagnósticos em seu painel obrigatório (CAMELO JUNIOR, 2011).

A importância da detecção precoce da galactosemia por triagem neonatal e da necessidade de mudanças de novos investimentos que atendam a camadas menos favorecidas e fragilizadas da população, estabelece como hipótese que a triagem neonatal para a galactosemia é adequada do ponto de vista de custo-benefício e fundamentalmente é para realizar uma avaliação econômica em saúde (CAMELO JUNIOR, 2011) .

Laboratórios privados realizam testes diagnósticos para outras doenças passíveis de triagem neonatal, mas ainda não incluídas no PNTN. São oferecidos em muitas maternidades privadas.(LEÃO, AGUIAR, 2008).

As doenças triadas em cada país, ou mesmo nas diversas regiões ou estados de um mesmo país, variam muito, dependendo de decisões de políticas de saúde baseadas em aspectos epidemiológicos, étnicos, sociais, econômicos e éticos (LEÃO , AGUIAR, 2008).

O objetivo do trabalho foi levantar dados científicos que justificam a inclusão do teste para galactosemia na triagem neonatal

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho foi realizado mediante levantamento de artigos científicos nos site scielo (scientific electronic library online), Lilacs através de uma pesquisa bibliográfica de vários autores que abordassem de forma direta o assunto do artigo buscando os seus objetivos. Além de buscas de livros específicos sobre o assunto abordado.

Foram definidos os descritores: galactosemia, distúrbio metabólico e triagem neonatal. A base de dados foram seis artigos, incluídos artigos traduzidos internacionalmente, no período de 2001 à 2011, sem especificação a respeito da área de atuação, o foco em geral foi a galactosemia e que os mesmos tivessem em comum algo sobre o mesmo. Excluídos os artigos que não tinham tradução. Além

da contribuição de dois livros de bioquímica na elaboração do artigo e a leitura e a busca de dados á respeito do distúrbio no site da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e do Ministério da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A mortalidade infantil vem-se concentrando nos períodos Peri e Neonatal, (resultando no aumento da proporção de mortes) nos quais se tem observado um aumento da proporção de mortes atribuíveis aos defeitos congênitos e doenças metabólicas. Segundo os dados observados por Camelo Junior (2011), no Brasil entre 1980 e 2000, esse aumento de óbitos relativo a malformações congênitas passou de quinta para a segunda causa de mortalidade infantil, verificando-se também uma redução proporcional dos óbitos por causas infecciosas e respiratórias.

Em todos os artigos levantados e estudados, tem-se observado a mesma causas, sintomas e tratamentos para a galactosemia.. Ao nascerem os neonatos apresentam-se aparentemente normais, mas nos primeiros dias de vida surgem sintomas de vômitos, diarréia, desidratação, icterícia, desnutrição e retardo no desenvolvimento. O tratamento em geral é feito por uma equipe multidisciplinar, da qual faz parte o nutricionista, que prescreve dietas sem leites e derivados, evitando assim os efeitos prejudiciais da deficiência enzimática ou através da amniocentese, técnica de retirada do líquido amniótico por punção realizada no segundo trimestre da gravidez para identificar doenças hereditárias. De fato a galactosemia é uma doença rara, porém grave, que requer cuidados imediatos após o nascimento, pois pode sim de fato levar a criança a óbito.

De acordo com Cornejo, 2004, o leite de soja é entregue as exigências nutrientes, são listados como recomendado para idade e sexo. A dieta ao longo da vida, a galactose é vista como risco, pelo fato de se transformar em galactinol, propiciando catarata e danos aos rins, em qualquer momento da vida.

Com relação ao custo benefício, estudo-piloto realizado no estado de São Paulo com 59.953 nascidos vivos usando amostragem de 10% em 2006 para análise da galactosemia no teste do pezinho. Dentre as 59.953 crianças rastreadas,

foram encontrados 158 com testes positivos para galactosemia. As mesmas foram convocadas para uma segunda triagem, e apenas 11 mantiveram-se positivos, necessitando de confirmação enzimática da doença. Identificando apenas 3 crianças com galactosemia clássica, tornando a incidência 1:19.984 nascidos vivos (CAMELO JUNIOR, 2011).

Estudos de avaliação econômica sobre Benefício/Custo (B/C) realizado por Camelo Junior (2011) mostraram que a economia obtida com a melhora da saúde das crianças identificadas precocemente, é superior aos custos do PNTN atual, caracterizando como eficiente a política de adição do exame neonatal para galactosemia.

Camelo Junior (2011), usou uma técnica de análise econômico-financeira para medir a eficiência na alocação de recursos públicos destinados a saúde pública. Ele usou dados econômicos de Benefício (B) e Custo (C) e da razão B/C em função da frequência média estimada da incidência de galactosemia, calculado pelo método Poisson, com taxa de juros de 9,25% ao ano. Desta forma se a relação B/C for inferior à unidade, o projeto mostra-se ineficiente do ponto de vista de alocação de recursos. A relação benefício /custo para o projeto de implementação de triagem neonatal para a galactosemia pode, então, ser obtida pela divisão do valor presente total dos benefícios em relação ao valor presente total dos custos. O modelo utilizado revela vantagens econômicas em longo prazo na realização da triagem neonatal para a galactosemia, desde que se considerem alguns fatores, entre eles a alta incidência.

De fato o estudo avalia a eficiência da adição do exame de galactosemia junto ao Teste do Pezinho. Baseado na incidência média da galactosemia, de 1:19.984 recém nascidos, no estado de São Paulo. Utilizando a relação B/C , a taxa de juros de 9,25% ao ano para a descapitalização dos resultados obtidos. A economia obtida com a melhora da saúde das crianças doentes identificadas precocemente é superior aos custos ($B/C = 1,33$), caracterizando como eficiente a política de adição do exame neonatal para galactosemia no teste do pezinho (CAMELO JUNIOR, 2011).

O diagnóstico precoce permitido pela triagem de rotina gera melhoria da qualidade de vida desses pacientes, visto que os mesmos poderão trabalhar e tornando-se produtivo para a sociedade, pagará ao governo os gastos que foram realizados quando neonatos.

A galactosemia é um bom exemplo de um erro cometido pelas autoridades que acreditam que a triagem para doenças que se evidenciam clinicamente no período neonatal não é necessário. Os sintomas da galactosemia se apresentam na primeira semana de vida com sepse, icterícia, entretanto muitos pacientes morrem sem diagnóstico ou são diagnosticados tardiamente, quando já ocorreram danos permanentes. A incidência da fenilcetonúria e galactosemia são muito semelhantes em São Paulo e no Paraná, sendo que o tratamento da galactosemia é muito mais barato e tão efetivo quanto ao da fenilcetonúria (PKU).

O Ministério da saúde preconiza que o ideal para a coleta das amostras é de até sete dias de nascido, considerando o período de 8 e 30 dias como aceitável. Se o Ministério da Saúde tem como objetivos que o Programa Nacional de Triagem Neonatal a garanta que os nascidos vivos no território nacional sejam testados para as doenças hereditárias. Não há motivos para privilegiar apenas 4 doenças , sendo que existem outras de importância de igual relevância. (ALMEIDA, 2003).

Souza, 2002, afirma que a triagem no Brasil aconteceu de forma desorganizada, sem estrutura de controle da qualidade e precedeu a discussão ética em torno do assunto. A triagem neonatal podem ser feitos em laboratórios privados (cujos programas podem diagnosticar aproximadamente 30 doenças metabólicas) ou pelo sistema público (dependendo do estado, podem ser diagnosticadas até 4 grupos de doenças. Em 2001, o ministério da saúde editou uma portaria , número 822, visando organizar a rede de triagem neonatal em todos os país, com o aumento do número de exames cobertos pelo Sistema Único de Saúde, cujo o pagamento da TN pelo governo de forma vinculada à organização de redes de coleta, diagnóstico e tratamento; somente estados com cobertura maior de 50% poderiam realizar triagem para hemoglobinopatias e com cobertura maior de 70% para fibrose cística, estados com inferior cobertura poderiam triar hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria.

O que se observa é que ao longo da história do Programa Nacional de Triagem Neonatal, SUS prioriza dois distúrbios e dependendo da região acrescenta-se apenas mais dois. Enquanto que os demais distúrbios só são possíveis de serem identificados através de laboratórios privados, onde a maioria da população não tem condições financeiras para realizar o “teste do pezinho” nesses laboratórios, que não participam do programa de triagem envolvendo as cinco etapas, oferecem apenas o teste e as orientações iniciais para diagnóstico e tratamento. Nota-se uma preocupação do Ministério da Saúde em se fazer um controle das triagens realizadas para se fazer cumprir a portaria número 822, de 06 de junho de 2001 porém não se mostra interesse algum em relação aos demais distúrbios possíveis de serem investigados.

No caso em particular de um bairro de Natal, no Km6, a Unidade de Saúde daquele bairro realiza o teste do pezinho, priorizando somente a fase I: A fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito.

CONCLUSÃO

Com base em todos os estudos feitos, o Programa Nacional de Triagem Neonatal tem que continuar a se expandir e a triagem deve não apenas conter fases I, II, III. mas, também, poder contemplar a análise para outros distúrbios congênitos, como a galactosemia, pois é de extrema importância para neonatos poder contar com o diagnóstico precoce dos distúrbios metabólicos hereditários que possam por suas vidas em risco.

A questão econômica não pode mais servir de resposta para o descaso a inclusão da galactosemia na triagem, porque estudos mostram que diagnosticando precocemente a relação benefício/custo para este tipo de erro inato é positiva. Além disso, são poucos os profissionais do Sistema de Saúde envolvidos no diagnóstico desse tipo de doença e que sabem o significado, os sintomas apresentados, a importância do tratamento adequado e imediato, simplesmente porque não há uma divulgação e/ou preparação efetivas de profissionais para o acolhimento eficiente neste tipo de caso. Durante toda a pesquisa fez-se necessário a procura excessiva de artigos que falem com objetividade sobre o assunto. A triagem deve ser um dever

do governo e um direito do cidadão, sendo assim que se faça presente na vida de todos os brasileiros.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. M. et al. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infantil**, Recife, v.6. n.1, p 85-91, 2006.

ARAÚJO, A. P. Q. C. Doenças metabólicas com manifestações psiquiátricas. **Rev. Psiq. Clin**, Rio de Janeiro, v.31, n.6, p 285-289, 2004.

CAMELO JUNIOR, J. S. et al. Avaliação econômica em saúde: triagem neonatal da galactosemia. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro. v.27, n.4, p 666-676, 2011.

CORNEJO, V. E.; RAIMANN, E. B. Alteração do metabolismo da galactose. **Rev.Chilena de Nutrição**, Chile, v.31, n.1, p 170-176, 2004.

DEVLIN, T. M. **Manual de Bioquímica com correlações clínicas**. 7. Ed. Americana. Editora Bluncher, 2011.

GARCIA, E. G. et. al. Galactosemia: diagnóstico de 5 casos com deficiência de transferase. **Rev. Cubana Pediátrica**, v.73 , n.2, p 75-80, 2001.

LEÃO, L. L.; AGUIAR, M. J. B. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v.84, n.4, p. 80-90, 2008.

OSÓRIO, M. R. B.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 2. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2002.

SOUZA, C. F. M. et al. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio Grande do Sul, v.7, n.1, p. 129-137, 2002.

BRASIL, 2001. Ministério da saúde. Disponível em www.saude.gov.br

AGRADECIMENTOS

A Deus, criador de todas as coisas, que sempre esteve presente em todos os momentos da minha vida, que me deu forças para enfrentar obstáculos e concluir esse curso tão desejado.

À minha mãe que com toda sua dedicação e amor esteve sempre presente em minha vida.

Ao meu pai que com sua simplicidade me ensinou os primeiros passos para uma caminhada com respeito e dignidade.

As minhas irmãs, Kênia Oliveira e Lívia Oliveira, minhas melhores amigas, minhas companheiras, colunas que dão suporte a minha jornada..

Aos funcionários da UNI-RN, aos professores e coordenadores do curso de Enfermagem pela ajuda e compreensão em momentos de dificuldades, em especial a minha orientadora Everlane Moura, que sempre se mostrou disponível sempre que precisei.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse sonho.