

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DE UM SERVIÇO PIONEIRO DE
INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO
METABOLISMO NO BRASIL**

SILVIA BRUSTOLIN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil 2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**AVALIAÇÃO DE UM SERVIÇO PIONEIRO DE
INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO
METABOLISMO NO BRASIL**

SILVIA BRUSTOLIN

Orientador: Dr. Roberto Giugliani

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, Brasil 2005
AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roberto Giugliani pela oportunidade, confiança e orientação em todas etapas deste trabalho.

À amiga Carolina de Souza, minha “co-orientadora”, pela participação ativa, decisiva e essencial em todos os momentos. A ela devo obrigado por todo apoio, aprendizado, boas idéias, sugestões e, principalmente pela paciência.

À Ida Schwartz pela amizade, confiança em mim depositada e oportunidade de integração na equipe MPS.

A todos da equipe do SIEM: Carolina Souza, Ana Cristina Puga, Ricardo Pires, Lilia Refosco, Roberto Giugliani e às bolsistas, Luciana Giugliani e Taiana Tubino.

À Dra. Rossana Perez pela análise estatística deste trabalho.

Às Dras. Maria Teresa Sanseverino, Lavínia Schüller e Dr. Roberto Giugliani pelo novo local de trabalho do SIEM.

Às minhas colegas e amigas da equipe MPS pela amizade e convívio diário: Ana Cecília Azevedo, Ana Cristina Puga, Ida Schwartz, Louise Lapagesse, Luciane Kalakun, Taiane Vieira e Verónica Munoz.

Ao pessoal do laboratório de EIM, em especial ao amigo Juarez Huve e Regis Guidobono.

Às secretárias Zeniara, Valdenize e Jacira que sempre se disponibilizaram quando precisei.

A todos meus amigos que me ajudaram a superar a falta que sinto de minha família, em especial a Ana Carolina Mardini pelo companheirismo e amizade.

A todos os profissionais que encaminharam casos ao SIEM, tornando possível este trabalho.

Ao CNPQ e Instituto Canguru pelo financiamento deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pelo apoio em todas etapas da minha vida pessoal e profissional, e por serem os principais responsáveis pela minha alegria de viver. Obrigado por terem estado sempre do meu lado dando apoio, amor e carinho.

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a realização deste trabalho e acompanharam este período da minha formação, muito obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

1. APAE/SP: Associação dos Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo
2. BH4: Cofator tetraidrobiopterina
3. CPS I: Carbamilfosfatase Sintase I

4. DLD: Doenças Lisossômicas de Depósito
5. DNA: Ácido desoxirribonucléico
6. DPN: Diagnóstico Pré-Natal
7. ECG: Eletrocardiograma
8. EEG: Eletroencefalograma
9. EIM: Erros Inatos do Metabolismo
10. EMG: Eletroneuromiografia
11. EQU: Exame qualitativo de urina
12. GM1: Gangliosidose tipo 1
13. GPPG: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
14. HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
15. MELAS: Encefalopatia Mitocondrial com acidose láctica e episódios de acidente vascular cerebral
16. MERRF: Encefalopatia mitocondrial com "*ragged red fibers*"
17. MPS II: Mucopolissacaridose tipo II ou Síndrome de Hunter
18. MPS VI: Mucopolissacaridose tipo VI ou Síndrome de Maroteaux-Lamy
19. MSUD: Doença da Urina do Xarope do Bordo
20. NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona
21. OSCIP: Organização da Sociedade Civil de Interesse Público
22. OTC: Ornitina Transcarbamilase
23. PKU: Fenilcetonúria
24. SGM: Serviço de Genética Médica
25. SIEM: Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo
26. TIG: Taxa de infusão de glicose
27. TRE: Terapia de Reposição Enzimática
28. X-ALD: Adrenoleucodistrofia ligada ao X

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Reação Enzimática – pág. 4.

Figura 2: Tratamento de emergências no período neonatal (modificado de MARTINS et al., 2003 – pág. 26.

Figura 3: Tratamento de emergência em pacientes com diagnóstico de EIM (modificado de MARTINS et al., 2003) – pág. 27.

LISTA DE QUADROS

Quadro I: Doenças de Defeitos de Pequenas Moléculas – pág. 7.

Quadro II: Doenças de Grandes Moléculas – pág. 8.

Quadro III: Principais manifestações clínicas dos erros inatos do metabolismo de pequenas moléculas (WAJNER, 2001) – pág. 11.

Quadro IV: Principais manifestações clínicas dos erros inatos do metabolismo de grandes moléculas (WAJNER, 2001) – pág. 12.

Quadro V: Sinais e sintomas que nos levam a pensar em EIM – pág. 13.

Quadro VI: Exames laboratoriais na suspeita de EIM – pág. 15.

Quadro VII: Indicações para a determinação de aminoácidos e ácidos orgânicos nos líquidos biológicos (WAJNER, 2001) – pág. 16.

Quadro VIII: Amostras a serem coletadas em pacientes gravemente doentes com suspeita de um EIM (SANSEVERINO, 2000) – pág. 17.

Quadro IX: Testes qualitativos na urina – pág. 18.

Quadro X: Ácidos orgânicos que podem ser estudados (Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa de ácidos orgânicos) – pág. 19.

RESUMO

O Brasil é um país grande, com poucos laboratórios dedicados ao diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo (EIM), e com escassos centros que se dedicam ao manejo dessas doenças. A área de doenças genético-metabólicas é ainda nova no país, e poucos profissionais da área médica estão familiarizados com essas doenças.

Os EIM incluem cerca de 500 doenças causadas por distúrbios que envolvem o acúmulo de substratos tóxicos ou a falta de produtos vitais para o funcionamento adequado do organismo. Por serem patologias raras e pouco conhecidas em nosso meio, o diagnóstico correto é tardio e, na maioria das vezes, compromete a eficácia das medidas de manejo dos afetados.

Para tentar melhorar essa situação, foi criado o Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) um serviço com acesso gratuito, pioneiro no Brasil e na América Latina. Implantado em outubro de 2001, em Porto Alegre, no sul do Brasil, o serviço tem o objetivo de fornecer suporte aos profissionais da área da saúde envolvidos com o diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de uma doença metabólica. O SIEM é dirigido por uma equipe especializada, constituída por geneticistas, nutricionistas e biólogos treinados para prestar o serviço proposto.

O objetivo principal do presente estudo foi analisar as características demográficas e clínicas das consultas dirigidas a este serviço em seus primeiros

dois anos e meio de funcionamento, para identificar o perfil dos profissionais que buscam esse tipo de serviço e dos casos que são objeto de consulta.

Foram analisadas 376 consultas feitas nesse período. Verificamos que, na maior parte das vezes, a suspeita de uma doença metabólica esteve associada à presença da sintomatologia neurológica, a um início precoce dos sintomas e a uma tendência à presença de consangüinidade entre os pais. Nessa amostra tivemos 47 (24,4%) casos com diagnóstico de EIM, com predomínio de acidúrias orgânicas e aminoacidopatias. Acreditamos que serviços como este podem prestar apoio a profissionais da área da saúde, incluindo aqueles que estão distantes de centros de referência, podendo contribuir para o melhor diagnóstico e manejo de EIM, mudando para melhor o desfecho clínico dos pacientes em muitas situações.

Palavras chaves: erros inatos do metabolismo, aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, distúrbios metabólicos, serviço de informações.

SUMMARY

Brazil is a continent-size country, with few laboratories dedicated to the diagnosis of Inborn Errors of Metabolism (IEM), as well as limited medical services dedicated to their treatment. The field of genetic metabolic diseases is still fairly new in the country, with a small number of health professionals familiarized with such disorders.

The group of Inborn Errors of Metabolism comprises around 500 different disorders, involving accumulation of toxic metabolites or lack of vital products required for the efficient functioning of the body. Due to their individual rarity and restricted awareness among general physicians, correct diagnoses are usually delayed, compromising treatment efficacy.

As an attempt to improve such situation, we created the Information Service on Inborn Errors of Metabolism (*Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo* - SIEM), a pioneer toll-free phone service in both Brazil and South America. Set up in October 2001, in Porto Alegre, Southern Brazil, SIEM aims to help and guide health professionals involved in the diagnosis and management of patients suspected of having a metabolic diseases. SIEM has a team of metabolic specialists, dieticians and biologists trained to deliver the best assistance possible.

The main goal of the present study was to analyze demographical and clinical characteristics of the consultations received by SIEM, during its first two and a half years, in order to better define both the profile of professionals seeking orientation, and the kind of cases which prompted consultation.

Three hundred seventy six cases were analyzed, revealing that suspicion of a genetic metabolic disorder was most often associated with neurological symptoms, early presentation, with a trend to the occurrence of parental

consanguinity. Among the cases, 47 (24,4%) were confirmed as metabolic diseases, mainly organic acidurias and amino acid disorders.

We believe information services such as SIEM can provide health professionals with fast and accurate support on metabolic diseases, being able to reach physicians and dieticians based far from reference medical centers, therefore contributing to improve diagnosis and management of IEM, and improving patient outcome in many situations.

Key words: inborn errors of metabolism, amino acid disorders, organic acidurias, metabolic disorders, information services.

1. INTRODUÇÃO

Este trabalho compilou os dados obtidos a partir das consultas realizadas ao Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM). Até o presente momento, não há informações de serviços similares operando no Brasil e América Latina. Em função disso, achamos de extrema importância analisar os dados das consultas realizadas a este serviço com o intuito de identificar as especialidades dos profissionais requisitantes, as principais características clínicas e laboratoriais dos pacientes. Essas informações foram comparadas com os dados disponíveis da literatura nacional e internacional.

Vimos à oportunidade e importância de caracterizar as consultas realizadas a este serviço, otimizando o conhecimento sobre os EIM e o manejo mais adequado possível dos pacientes.

Em nosso meio, as informações sobre Erros Inatos do Metabolismo ainda são restritas e o SIEM contribui para uma ampliação destes conhecimentos entre as mais diversas especialidades médicas, propiciando com isto, futuramente, um diagnóstico mais precoce por estes profissionais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. História dos Erros Inatos do Metabolismo

Em 1908, Sir Archibald Garrod, estudando pacientes portadores de quatro doenças (alcaptonúria, pentosúria, albinismo e cistinúria), criou a expressão Erros Inatos do Metabolismo (EIM), por acreditar serem essas condições causadas por defeitos no metabolismo intermediário de aminoácidos e monossacarídeos. Garrod observou que cada uma destas condições, apesar de serem relativamente benignas, para toda vida, geralmente crônicas, não melhoravam com o tratamento disponível da época e respeitavam os princípios mendelianos para herança recessiva (CLARKE, 1996).

Nos anos 30, Fölling e Penrose descreveram os primeiros casos de fenilcetonúria - a primeira forma de retardo mental a ser relacionada a uma alteração bioquímica (SCRIVER, 1996). A partir de então, os EIM passaram a incluir, além das condições estudadas por Garrod, entidades não benignas e, em alguns casos, passíveis de tratamento.

Em 1941, Beadle e Tatum estabeleceram o binômio “um gene/uma enzima” que é a base para o entendimento dos EIM. De modo simplificado, podemos dizer que um defeito num gene vai resultar na produção de uma enzima não funcionante, parcialmente funcionante ou ausente. O efeito deste bloqueio

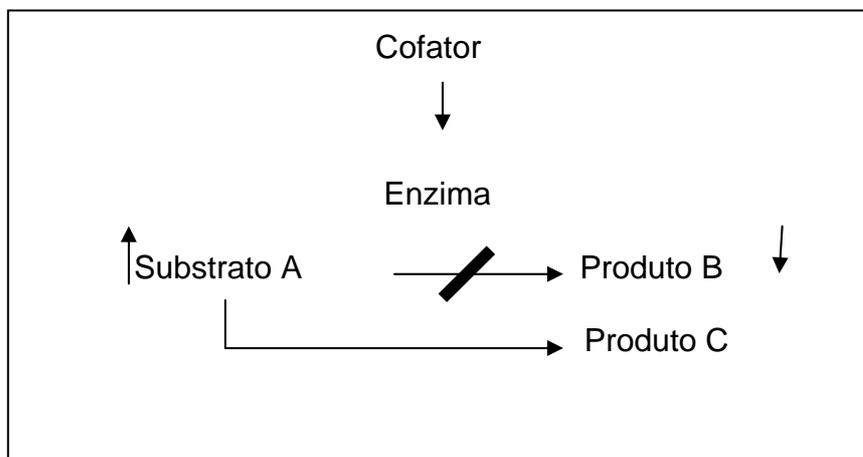
enzimático é o acúmulo do substrato ou a falta do produto que trazem consequências patológicas para os seus portadores (GIUGLIANI, 1988; MURRAY 1993; BEAUDET et al, 1995).

Beaudet adapta o conceito “um gene/uma enzima” para “um gene/um polipeptídeo” conseguindo assim, incluir todas as alterações genéticas que terão como resultado uma proteína alterada (BEAUDET et al, 1995).

O interesse de pediatras pelo estudo dos EIM foi crescente, e o surgimento de novas técnicas possibilitou novos diagnósticos que impulsionaram ainda mais as pesquisas na área do metabolismo (DURAN et al, 1994).

2.2. Conceito dos Erros Inatos do Metabolismo

Os EIM são doenças determinadas geneticamente, causadas por um defeito enzimático específico que leva ao bloqueio de uma rota metabólica específica. Esse bloqueio tem como consequência o acúmulo do substrato da enzima deficiente, a deficiência do produto da reação ou o desvio do substrato para uma rota metabólica alternativa (REBAGE, 2001). Figura I.

Figura 1 – Reação Enzimática*

* Os erros inatos do metabolismo são ocasionados pelo acúmulo do substrato A e/ou deficiência do produto B da reação, secundários à deficiência da enzima envolvida e/ou de seu cofator. Em muitos casos há o desvio para uma rota alternativa e o produto desta rota C poderá ser o responsável pelos danos metabólicos.

No sentido mais amplo de definições bioquímicas e moleculares, todas as doenças gênicas devem ter uma base metabólica, já que a ausência ou anormalidade de um gene determina a falta ou alteração de seu produto. DANKS (1981), prefere utilizar a denominação Erro Inato do Metabolismo somente para aquelas situações geneticamente determinadas, resultantes da deficiência de uma enzima, que acarreta a falha de algum passo do metabolismo intermediário. Exclui-se, portanto, os defeitos em outras proteínas não enzimáticas, como por exemplo, as hemoglobinopatias e as talassemias.

2.3. Herança dos Erros Inatos do Metabolismo

Os EIM apresentam, na sua grande maioria, um padrão de herança autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% para cada gestação. Alguns EIM apresentam herança ligada ao X, o que implica um risco de 50% para os filhos do sexo masculino serem afetados e de 50% das filhas do sexo feminino serem portadoras. Como exemplo deste padrão de herança temos a Síndrome de Hunter (MPS II), a deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC) e a Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD).

A herança dos EIM também pode ser autossômica dominante, na qual identifica-se um padrão vertical de herança em que necessariamente um dos pais apresenta alteração gênica e também a doença (CLARKE, 1996). Como exemplo de doença metabólica com este tipo de herança podemos citar a Porfíria Intermitente Aguda.

Existe ainda um grupo de doenças metabólicas, decorrentes do envolvimento do genoma mitocondrial, o que leva a um risco de recorrência indeterminado podendo ser de 1-100% para cada gestação (WABER, 1990; WAPPNER RS, 1993). O DNA mitocondrial é transmitido somente pela linhagem materna, já que as mitocôndrias do espermatozóide não penetram no óvulo. Além disso, há um número aleatório de DNA mitocondrial mutado e normal no óvulo. Os exemplos de doenças mitocondriais são: Kearns-Sayre, MELAS -encefalopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios de acidente vascular cerebral - e

MERRF -encefalopatia mitocondrial com “*ragged red fibers*”- (SOUZA & GIUGLIANI, 2001).

Atualmente, cerca de 500 distúrbios metabólicos são conhecidos. Muitos correspondem a doenças graves que freqüentemente levam ao óbito ou deixam seqüelas importantes, especialmente a deficiência mental (OLIVEIRA et al, 2001). Entretanto, em muitas dessas doenças, a sobrevivência do paciente pode ser normal, desde que tenha acompanhamento de médicos especializados e que respeitem os limites impostos pela própria doença.

2.4. Classificação dos Erros Inatos do Metabolismo

A literatura apresenta diferentes formas de classificação para os EIM e, neste trabalho, será apresentada a forma que consideramos mais abrangente. Podemos dividir os EIM em dois grupos distintos:

a) Defeitos de Pequenas Moléculas: Doenças de apresentação precoce, com sinais clínicos importantes manifestando-se desde os primeiros dias de vida da criança. Os sinais clínicos mais comumente encontrados são: quadro agudo (encefalopatia aguda), descompensação metabólica rápida, acidose ou alcalose metabólica, coma, insuficiência respiratória, hipoglicemia, hiperamonemia e hiperlactatemia. No quadro I estão citados os grupos de doenças classificadas como defeitos de pequenas moléculas.

Quadro I – Doenças de Defeitos de Pequenas Moléculas

Aminoácidos	Hiperfenilalaninemias Tirosinemias Doença da Urina do Xarope do Bordo (MSUD) Hiperglicinemia não-cetótica Homocistinúria Cistinúria
Ácidos Orgânicos	Acidemia Propiônica Acidemia Metilmalônica Acidemia Glutárica Acidemia Isovalérica
Defeitos do Ciclo da Uréia	Deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC) Deficiência de Carbamilfosfatase Sintase I (CPS I) Acidúria Arginosuccinica Argininemia Intolerância Lisinúrica à Proteína
Carboidratos	Galactosemia Glicogenoses
Metabolismo Energético	Doenças Mitocondriais (MELAS, MERRF, Pearson, Leigh, Kearns-Sayre)

b) Defeitos de Grandes Moléculas: Geralmente apresentam manifestações mais tardias não costumando ser diagnosticadas precocemente por não apresentarem descompensação metabólica aguda. Os sinais clínicos mais comumente encontrados são: quadro crônico (encefalopatia crônica), regressão neurológica lenta, alterações esqueléticas e dismorfias ao nascimento. No quadro II pode-se observar os grupos de doenças de defeitos de grandes moléculas.

Quadro II– Doenças de Grandes Moléculas

Mucopolissacaridoses	MPS tipo I (Hurler), MPS tipo II (Hunter), MPS tipo III (Sanfilipo), MPS tipo IV (Morquio), MPS tipo VI (Maroteaux-Lamy), MPS tipo VII (Sly).
Esfingolipidoses	Niemann-Pick, Gaucher, Fabry, Farber, Gangliosidose GM1, Gangliosidose GM2 (Tay-Sachs, Sandhoff), Galactosialidoses, Krabbe, Leucodistrofia Metacromática.
Mucolipidoses	Mucolipidose II (doença das células I), Mucolipidose II, Mucolipidose IV.
Oligossacaridoses	Fucosidose, α -Manosidose, β -Manosidose, Aspartilglicosaminuria, Schindler, Sialidose.

2.5. Frequência dos Erros Inatos do Metabolismo

Os EIM correspondem à cerca de 10% de todas as doenças genéticas, isto é, um grupo de 500 doenças, quase todas herdadas de modo autossômico recessivo (JIMENEZ-SANCHES et al, 2000). Sua heterogeneidade e multiplicidade de sinais e sintomas levam os pacientes afetados a transitarem por quase todas as especialidades médicas.

Embora sejam individualmente raras, estima-se que a frequência conjunta dos EIM seja superior a 1:1000 (PÁMPOLS et al, 2000). Em grupos de alto risco, como recém-nascidos agudamente enfermos, esse número pode ser 10 a 20 vezes maior (GIUGLIANI, 1997). Entretanto, a incidência dos EIM não foi ainda totalmente estabelecida, devido ao fato do diagnóstico estar sendo, em larga escala, subestimado. A falha no diagnóstico dos EIM decorre de uma série

de fatores, entre eles: (1) são considerados individualmente raros, levando muitos médicos a desconsiderar este grupo de patologias frente a causas mais freqüentes e; (2) as facilidades para o diagnóstico laboratorial são escassas, e as amostras muitas vezes só são informativas quando colhidas na fase aguda da doença (COHN & ROTH, 1983; SAUDUBRAY & CHARPENTIER, 1995).

Dentre os diversos grupos de EIM, as aminoacidopatias e as acidemias orgânicas são consideradas as mais freqüentes doenças metabólicas em crianças gravemente enfermas (CHALMERS et al, 1980; HOFFMANN, 1996). A freqüência de algumas doenças metabólicas incluídas nos programas de triagem neonatal da Europa e dos Estados Unidos são as seguintes: hiperfenilalaninemias, 1:10.000; tirosinemia, 1:6.468; galactosemia, 1:40.000; homocistinúria, entre 1:80.000 a 1:100.000 e deficiência de biotinidase, 1:60.000 a 1:100.000 (PÀMPOLS & MAYA, 2001). No Brasil, a incidência de alguns EIM detectados nos testes de triagem neonatal são: fenilcetonúria, 1:12.500 e galactosemia 1:23.000. (www.ctn.com.br). Neto et al (2004), em um estudo realizado no Brasil, estimou a incidência de deficiência de biotinidase de 1:9.000 nascimentos, sugerindo com isto que esta doença seja incluída no programa de triagem em massa de recém-nascidos.

2.6. Manifestações Clínicas dos Erros Inatos do Metabolismo

As manifestações clínicas dos EIM costumam ser divididas, de um modo geral, em quatro grandes grupos:

- 1) Sintomas agudos no período neonatal, como por exemplo a Galactosemia e a Doença da Urina do Xarope do Bordo (MSUD);
- 2) Sintomas agudos e freqüentemente intermitentes, de apresentação tardia (dos 29 dias de vida até a vida adulta), como por exemplo as Acidúrias Orgânicas e os Defeitos do Ciclo da Uréia;
- 3) Quadros específicos, que envolvem deterioração progressiva de determinado órgão ou sistema (doenças degenerativas cerebrais; hepatopatias progressivas; síndromes altamente específicas como a da homocistinúria e das doenças lisossômicas de depósito);
- 4) Quadros crônicos gerais e inespecíficos (retardo mental por acúmulo de substâncias tóxicas e retardo de crescimento por evitação alimentar de substâncias tóxicas) (SAUDUBRAY & CHARPENTIER, 1995).

Nos quadros III e IV podemos observar, respectivamente, as principais manifestações clínicas dos EIM de pequenas e grandes moléculas.

Quadro III - Principais manifestações clínicas dos erros inatos do metabolismo de pequenas moléculas

<i>Neonato</i>	<p>Vômitos incoercíveis Recusa alimentar Hipotonia/hipertonia Letargia, coma intermitente Convulsões de causa desconhecida Mioclonias Miopatia/cardiomiopatia Taquipnéia/apnéia Dismorfias Odor peculiar na urina ou no paciente Macrocefalia</p>
<i>Crianças até os 10 anos de idade</i>	<p>Intolerância alimentar Atraso no desenvolvimento físico e psicomotor Ataxia, hipotonia, coreoatetose, paraparesia espástica, marcha anormal, microcefalia/macrocefalia, distúrbio de comportamento Hepatomegalia/hepatopatia, pancreatite, urolitíase, disfunção tubular renal Deslocamento de cristalino, atrofia ótica Alterações esqueléticas Alopécia, alterações pigmentares na pele e cabelos Odor peculiar na urina ou no paciente Doença aguda precipitada por estresse (infecção, cirurgia ou indiscrição alimentar)</p>
<i>Adolescente até a fase juvenil</i>	<p>Retardo mental, sintomas neuropsiquiátricos, letargia, coma Oclusão vascular prematura Hepatomegalia, urolitíase Deslocamento do cristalino, retinite pigmentar Alterações esqueléticas Odor peculiar Doença aguda precipitada por estresse (infecção, cirurgia ou indiscrição alimentar)</p>

Fonte: Wajner, 2001

Quadro IV– Principais manifestações clínicas dos erros inatos do metabolismo de grandes moléculas

Retardo mental progressivo
Dismorfias
Anormalidades no esqueleto
Hepatoesplenomegalia
Atraso no desenvolvimento
Opacidade de córnea
Comportamento agressivo/irritabilidade
Dificuldade auditiva e visual

Fonte: Wajner, 2001

2.7. Diagnóstico dos Erros Inatos do Metabolismo

Para que seja possível o diagnóstico de um EIM é preciso, em primeiro lugar, que haja a suspeita dessa possibilidade. O pensamento usual do médico, frente a um paciente com sintomatologia de causa desconhecida e, devido à raridade dos EIM, é considerar a possibilidade desses distúrbios somente após excluir as doenças mais comuns. No entanto, a demora no diagnóstico, para os casos mais graves, pode ser fatal. Provavelmente, uma parcela considerável dos pacientes afetados morre sem diagnóstico ou com o diagnóstico de complicações como septicemia ou parada cardiorrespiratória (WAJNER et al, 2001). Muitos distúrbios metabólicos que se manifestam de forma grave e precoce podem ter sua história natural substancialmente alterada pela introdução de um tratamento em sua fase pré-clínica (SOUZA et al, 2002). Diversos fatores contribuem para dificultar o diagnóstico de um EIM, entre eles: o grande número de distúrbios, a diversidade dos defeitos envolvidos, e a ausência de sinais e sintomas específicos na maioria dos casos (SANSEVERINO et al, 2000). O desenvolvimento de novas técnicas para identificação dos diversos fenótipos

bioquímicos em EIM tem permitido avanços consideráveis na identificação dessas patologias, assim como avanços recentes no tratamento dos EIM melhoraram significativamente o seu prognóstico (BURTON, 1998; JARDIM & ASHTON-PROLLA, 1996).

O diagnóstico terá repercussão importante para o paciente, que poderá receber tratamento adequado (sempre que disponível); e para sua família, que poderá ser beneficiada pelo aconselhamento genético e pelo diagnóstico pré-natal (SANSEVERINO, 1993).

Embora o diagnóstico clínico dessas doenças seja difícil, dada a variabilidade da sintomatologia, o quadro V mostra as principais indicações para investigação de EIM.

Quadro V - Sinais e sintomas sugestivos de EIM

Acidose metabólica persistente	Hepato/esplenomegalia	Macrocefalia
Alterações osteoarticulares	Hidropsia fetal	Odores anormais
Angioqueratomas	Hipoglicemia	Recusa alimentar
Apnéia/taquipnéia	Hipotonia	Regressão neurológica
Consangüinidade entre os pais	História familiar positiva	Retardo de desenvolvimento
Convulsões	Icterícia	Vômitos
Dismorfias	Letargia ou coma	
Distúrbio eletrolítico		

É importante determinar inicialmente o grau de comprometimento dos tecidos ou órgãos possíveis de envolvimento no paciente com suspeita de EIM. Vários exames de rotina são úteis para tal finalidade e incluem: testes bioquímicos (gasometria arterial, eletrólitos, lactato, piruvato, corpos cetônicos,

amônia, glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol, testes de função hepática); exames hematológicos de rotina, hormônios da tireóide e das suprarrenais; exames eletrofisiológicos (EEG, EMG e ECG); radiológicos (radiografia, ecografia, tomografia e ressonância magnética) e histopatológicos (WAJNER et al, 2001).

É importante lembrar que o dano neurológico, em algumas situações, está diretamente relacionado ao tempo e ao período de exposição ao metabólito tóxico. Portanto, a intervenção e o diagnóstico precoces são fundamentais na definição do prognóstico do afetado (WAJNER et al, 2001). Assim, é essencial que o médico esteja familiarizado com a apresentação clínica desses distúrbios, com sua adequada investigação laboratorial, com o melhor manejo de emergência para estabilização dos pacientes gravemente doentes e com a identificação daquelas crianças que podem se beneficiar de tratamentos específicos (BURTON, 1998; JARDIM & ASHTON-PROLLA, 1996). O quadro VI mostra os exames laboratoriais que devem ser realizados no caso de suspeita de EIM.

Quadro VI – Exames laboratoriais na suspeita de EIM

Exames	Observações
Hemograma	anemia macrocítica, anemia não-macroscítica, leuconetropenia, trombocitopenia, pancitopenia
EQU	Presença de corpos cetônicos (ácidos graxos estão sendo desviados para aproveitamento energético); pH ácido sugere acidose metabólica, pH normal ou alcalino sugere acidose metabólica por espoliação de bicarbonato (ex: acidose tubular renal)
Gasometria	Acidose metabólica; consumo de HCO ₃ (nas acidemias orgânicas); ânion gap elevado (acidemia láctica, EIM por acúmulo de ácidos orgânicos ou aminoácidos).
Eletrólitos séricos	Na e Cl são necessários para o cálculo de ânion gap (>16 nas acidemias orgânicas)
Glicemia	Hipoglicemia
Provas de função hepática	Hiperbilirrubinemia - galactosemia é a doença mais associada à icterícia. Outras doenças associadas: tirosinemia hereditária, deficiência de alfa1-antitripsina, hemocromatose, síndrome de Zellweger, doença de Niemann-Pick tipo C.
Amônia e Lactato	A elevação de lactato ou amonemia costuma resultar tanto dos EIM do ciclo da uréia como de diversas acidemias orgânicas, de algumas acidemias lácticas e de algumas aminoacidopatias. A interpretação desses achados é complexa já que são comuns a diferentes patologias, inclusive não metabólicos.

Para a realização de testes de triagem específicos para EIM, é necessário que o paciente apresente sinais e sintomas clínicos compatíveis com estas doenças. No quadro VI é possível observar os sintomas que levam um paciente à indicação de realizar exames que analisam os aminoácidos e os ácidos orgânicos.

Quadro VII - Indicações para a determinação de aminoácidos e ácidos orgânicos nos líquidos biológicos

Crise metabólica de causa desconhecida (hiperamonemia, acidose metabólica, acidemia láctica, hipoglicemia, cetonemia, cetonúria neonatal, citopenia)
Manifestações clínicas de intoxicação sistêmica com vômitos incoercíveis
Doença neurológica de causa desconhecida
Encefalopatia com convulsões
Acidose metabólica persistente
Hepatopatia de causa desconhecida
Doença multissistêmica com sintomas progressivos
Suspeita de distúrbio de metabolismo energético
História prévia de morte neonatal ou parente com quadro semelhante na família
Consangüinidade dos pais
Intolerância a proteína

Fonte: Wajner, 2001

O profissional, diante de um paciente com suspeita de apresentar um EIM, deve coletar amostras biológicas (sangue e urina), de preferência no momento de “crise metabólica”. No quadro VIII estão descritas quais são as amostras biológicas a serem sempre coletadas, amostras que devem ser coletadas quando possível, e amostras que deverão ser coletadas em situações especiais.

Quadro VIII – Amostras a serem coletadas em pacientes gravemente doentes com suspeita de um EIM

Amostras mais importantes (sempre coletar):

1. Urina: 30ml ou mais, podendo reunir diversas micções; não adicionar preservativos; manter a -20°C .
2. Plasma ou soro: pelo menos 3ml e manter a -20°C ; coletar antes de transfusão sangüínea.

Amostras muito úteis (coletar sempre que possível):

1. Sangue heparinado: coletar oito a 10ml em seringa heparinizada e conservar a 4°C (não congelar); assegurar-se de que as amostras sejam coletadas antes de transfusão de sangue; esta amostra é essencial para ensaios enzimáticos em leucócitos e eritrócitos.
2. Biópsia de pele: coletar sob condições estéreis e colocar em um frasco estéril, contendo meio de cultura para células (o mesmo utilizado para cariótipo); em uma situação de emergência, substituir por soro fisiológico; nunca usar ágar; amostras coletadas até 24 horas após os óbitos podem se viáveis e se não estiverem contaminadas; manter a 4°C .
3. Líquor: coletar 2 a 3ml, centrifugar, congelar e armazenar o sobrenadante a -20°C .

Amostras úteis em situações especiais (coletar quando indicado ou quando é prevista investigação posterior):

1. Sangue para análise de DNA: coletar 10 a 20ml de sangue total usando EDTA como anticoagulante e congelar a -20°C ; esta amostra pode ser útil para análise molecular.
2. Amostras de tecidos: coletar quando a suspeita diagnóstica possa ser esclarecida por estudos bioquímicos em tecidos específicos; o tecido mais útil é usualmente o fígado, mas os músculos esqueléticos e cardíacos também podem ser informativos; se possível, coletar 2 a 3 fragmentos por biópsia percutânea; amostras coletas até 2 horas após o óbito são usualmente viáveis; embrulhar em papel alumínio e congelar imediatamente a 20°C ; não adicionar formol.

Fonte: Sanseverino, 2000

Os testes de triagem na urina estão sujeitos a resultados “falso-positivos” (interferência de drogas e outros fatores) e “falso-negativos” (detectam um número limitado de patologias e não a totalidade dos EIM). No entanto, apresentam baixo custo e em alguns casos, permitem sugerir uma investigação mais específica, como a reação de Benedict positiva no caso de galactosemia e a presença de ceto-ácidos (reação de dinitrofenilhidrazina) nas acidúrias orgânicas. No quadro IX é possível observar os testes qualitativos realizados na urina e a doença relacionada com cada um deles.

Quadro IX - Testes qualitativos na urina

Exame	Determinação	EIM associado
Teste de Benedict	Açúcares redutores	Doenças do metabolismo de glicídeos
Teste de cloreto férrico	Derivados da fenilalanina	Fenilcetonúria
Teste da dinitrofenilhidrazina	Cetoácidos	Acidúrias orgânicas
Teste do nitrosonaftol	Metabólitos da tirosina	Tirosinemia
Teste do cianeto-nitroprussiato	Cistina	Cistinúria/homocistinúria
Teste da p-nitroanilina	Ácido metilmalônico	Acidúria metilmalônica
Teste do azul de toluidina	Mucopolissacarídeos	Mucopolissacaridose
Teste de Watson-Schwartz	Porfirinas	Porfirias
Teste do nitropussiato de prata	Homocistina	Homocistinúria
Teste para alcaptonúria	Ác. homogentísico	Alcaptonúria
Teste de Millon	Metabólitos da tirosina	Tirosinemia
Teste do sulfito	Teste positivo	Deficiência do cofator Molibdênio

A cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina é um exame semi-quantitativo, bastante útil, que contribui decisivamente para o diagnóstico da grande maioria das aminoacidopatias; como a hiperglicinemia não-cetótica, e para a suspeita de uma acidúria orgânica a partir do aumento de glicina na urina;

Níveis ligeiramente elevados de amônia são encontrados na maioria das crianças com quadros agudos e graves. Níveis significativamente elevados sugerem a presença de um defeito no ciclo da uréia, mas podem estar presentes também nas acidúrias orgânicas. É importante lembrar que doenças não metabólicas também alteram os níveis de amônia.

A pesquisa de ácidos orgânicos na urina, através da cromatografia gasosa com espectrometria de massa, contribui para o diagnóstico das aminoacidopatias e permite o diagnóstico definitivo de uma acidúria orgânica. O quadro X mostra alguns dos ácidos orgânicos que podem ser estudados.

Quadro X – Alguns ácidos orgânicos que podem ser estudados (Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa de ácidos orgânicos)

Ácido adípico	Ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico	Ácido 2-oxa-isocapróico	3-metilcrotonilglicina
Ácido glutárico	Ácido metilcítrico	Ácido glutâmico	Propionilglicina
Ácido 4-hidroxifenil-láctico	Ácido metilmalônico	Hexanoilglicina	Suberilglicina
Ácido 3-hidroxi-isobutírico	Ácido 3-hidroxi-isovalérico	Isovalerilglicina	Tigilglicina

A avaliação clínica é fundamental para o diagnóstico definitivo de um EIM, dirigindo adequadamente a investigação. Assim, dados detalhados sobre a história clínica, história familiar, alterações laboratoriais, dieta e medicamentos em uso devem sempre ser enviados ao laboratório junto com as amostras de sangue e urina a fim de auxiliar na condução da investigação laboratorial.

No caso de uma suspeita clínica específica para determinada(s) patologia(s), mesmo na vigência de testes de triagem negativos, a investigação dirigida deve avançar com exames mais sofisticados.

Nos casos que evoluem desfavoravelmente, é importante a coleta e o armazenamento de amostras adequadas antes do óbito, para tentar estabelecer o diagnóstico e beneficiar a família.

O diagnóstico definitivo de um EIM é importante porque pode permitir um tratamento específico, evitar a realização de exames desnecessários, permitir o aconselhamento genético dos casais em risco e oferecer diagnóstico pré-natal em uma futura gestação (SANSEVERINO et al, 2000).

Diagnosticar enfermidades metabólicas requer uma estrutura sofisticada e custosa, recursos humanos importantes e suporte específico de atividades. Também é necessária a centralização por áreas geográficas amplas e a especialização dos profissionais, estabelecendo colaborações entre laboratórios em nível nacional e internacional. As repercussões de um diagnóstico incorreto não afeta somente o prognóstico do paciente, mas também a família, já que estamos investigando doenças hereditárias (PÀMPOLS & MAYA, 2001).

2.8. Diagnóstico pré-natal em Erros Inatos do Metabolismo

O diagnóstico pré-natal (DPN) permite a detecção, ainda no útero, de doenças que de outra forma somente seriam diagnosticadas após o nascimento. Milunsky, já em 1973, definiu como sendo a filosofia fundamental do diagnóstico pré-natal oferecer, a um casal sob risco, a possibilidade de ter uma criança normal, mesmo quando a chance de ocorrer algum defeito seja extremamente elevada.

A partir dos anos 70, o desenvolvimento de técnicas como cariótipo, ensaios enzimáticos em células fetais e a determinação de metabólitos no líquido amniótico e a ultra-sonografia, propiciaram o diagnóstico pré-natal de desordens genéticas (MILUNSKY, 1998). Hoje em dia, o diagnóstico pré-natal é possível em quase todas enfermidades genético- metabólicas. Para o diagnóstico pré-natal dos EIM, estão disponíveis uma variedade de procedimentos que podem ser

realizados em diferentes períodos gestacionais, sendo eles: amniocentese, biópsia corial e, com menos frequência, cordocentese e biópsia fetal. Esses métodos são procedimentos invasivos e comportam um risco de perda gestacional que varia, dependendo do exame, de 0,5 a 1% na amniocentese, de 1 a 1,5% na biópsia de vilosidades coriônicas e de 2 a 5% na cordocentese. (PÀMPOLS & MAYA, 2001; SANSEVERINO et al, 2001). A biópsia de vilosidades coriônicas é o procedimento de preferência na maioria dos EIM, pois é realizado mais precocemente e permite a análise enzimática, morfológica e/ou molecular. Na amniocentese é possível investigar a presença de metabólitos acumulados e até a atividade de algumas enzimas (dependendo da doença em questão). As células cultivadas, podem permitir a realização de ensaios enzimáticos ou pesquisa de mutações por análise molecular. A cordocentese é indicada em situações em que a idade gestacional está avançada demais na época do DPN, (não sendo possível a realização de amniocentese ou na ausência de líquido amniótico) sendo utilizado este material para análise bioquímica, pesquisando a atividade enzimática em plasma ou leucócitos, ou análise molecular (SANSEVERINO et al, 2001).

O desenvolvimento de técnicas para diagnosticar as doenças genéticas intra-útero foi um grande avanço na genética clínica, mudando a perspectiva reprodutiva das famílias em risco e tornando o diagnóstico pré-natal parte integrante do processo de aconselhamento genético (HARPER, 1988).

No momento em que tem-se o diagnóstico de EIM em uma criança, é necessário realizar o aconselhamento genético, com a finalidade de informar sobre os riscos de recorrência, o prognóstico e a gravidade da doença em estudo e a possibilidade de realização do diagnóstico pré-natal. Para os casais em risco, o diagnóstico pré-natal é uma opção reprodutiva, pois permite o nascimento de crianças normais, ajudando a tranquilizar e a reduzir a ansiedade associada à gestação, principalmente naquelas situações em que o prognóstico é grave ou sem a possibilidade de um tratamento eficaz.

O DPN para doenças metabólicas é altamente específico, e é realizado de forma acurada naquelas famílias em que o diagnóstico de uma doença metabólica já está bem estabelecido, ou nos casos de identificação prévia de um casal de heterozigotos (ou heterozigota de doença ligada ao X).

No DPN de doenças metabólicas, a escolha do procedimento adequado para a investigação leva em conta o alto índice de recorrência envolvido nas novas gestações, a idade gestacional no período da avaliação e a doença em risco (SANSEVERINO et al, 2001).

2.9. Triagem neonatal para Erros Inatos do Metabolismo

Tendo em vista que apenas poucas dessas desordens são diagnosticadas no recém-nascido, através da triagem neonatal em massa para doenças metabólicas, realizada em países desenvolvidos e em alguns países em

desenvolvimento, o médico deve estar atento para um conjunto de sintomas e sinais que indicam a necessidade de investigação direcionada para o diagnóstico de EIM (FERNANDES et al, 2000).

Hoje em dia existem programas de detecção neonatal em países dos cinco continentes. Obviamente, os países podem ter prioridades sanitárias diferentes uns dos outros, portanto, podem priorizar doenças diferentes. É importante a infra-estrutura e os recursos necessários para garantir a eficiência dos resultados desejados (PENCHASZADEH et al, 2000).

No Brasil, como em outros países em desenvolvimento, a introdução dos programas de triagem ocorreu de forma não planejada, antes que uma política pública fosse estabelecida. A primeira doença a ser triada foi a fenilcetonúria, a partir de um trabalho pioneiro da APAE/SP, em 1976.

Atualmente, a triagem neonatal pode ser feita tanto em laboratórios privados (cujos programas podem diagnosticar aproximadamente 30 doenças metabólicas), quanto pelo sistema público de saúde que, dependendo do estado, inclui investigação de até quatro doenças: hipotireoidismo congênito, hiperfenilalaninemias, hemoglobinopatias e fibrose cística (SOUZA et al, 2002). No Brasil, a triagem neonatal atualmente é garantida por lei. Todos os recém-nascidos têm o direito ao teste, gratuitamente. Porém, muitas vezes, o teste não é feito ou os resultados não chegam aos pais por falta de informação ou falta de retorno dos familiares ao posto de saúde.

Na Europa, além da detecção de fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito, recentemente alguns programas estão incorporando a investigação de hiperplasia adrenal congênita e de anemia falciforme; e está sendo discutida a possibilidade da inclusão da fibrose cística (Itália, França) e da distrofia muscular de Duchenne.

Nos Estados Unidos, 51 estados incluem em seus programas de triagem neonatal a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito. Além dessas doenças, a galactosemia e a anemia falciforme são também incluídas em 48 estados (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2000).

De maneira geral, e especialmente nos países em desenvolvimento, o conhecimento sobre doenças metabólicas pela maioria dos profissionais da área da saúde ainda é restrito, existindo poucos centros para o diagnóstico e manejo de EIM, o que dificulta a identificação dos casos e o seu tratamento.

2.10. Tratamento dos Erros Inatos do Metabolismo

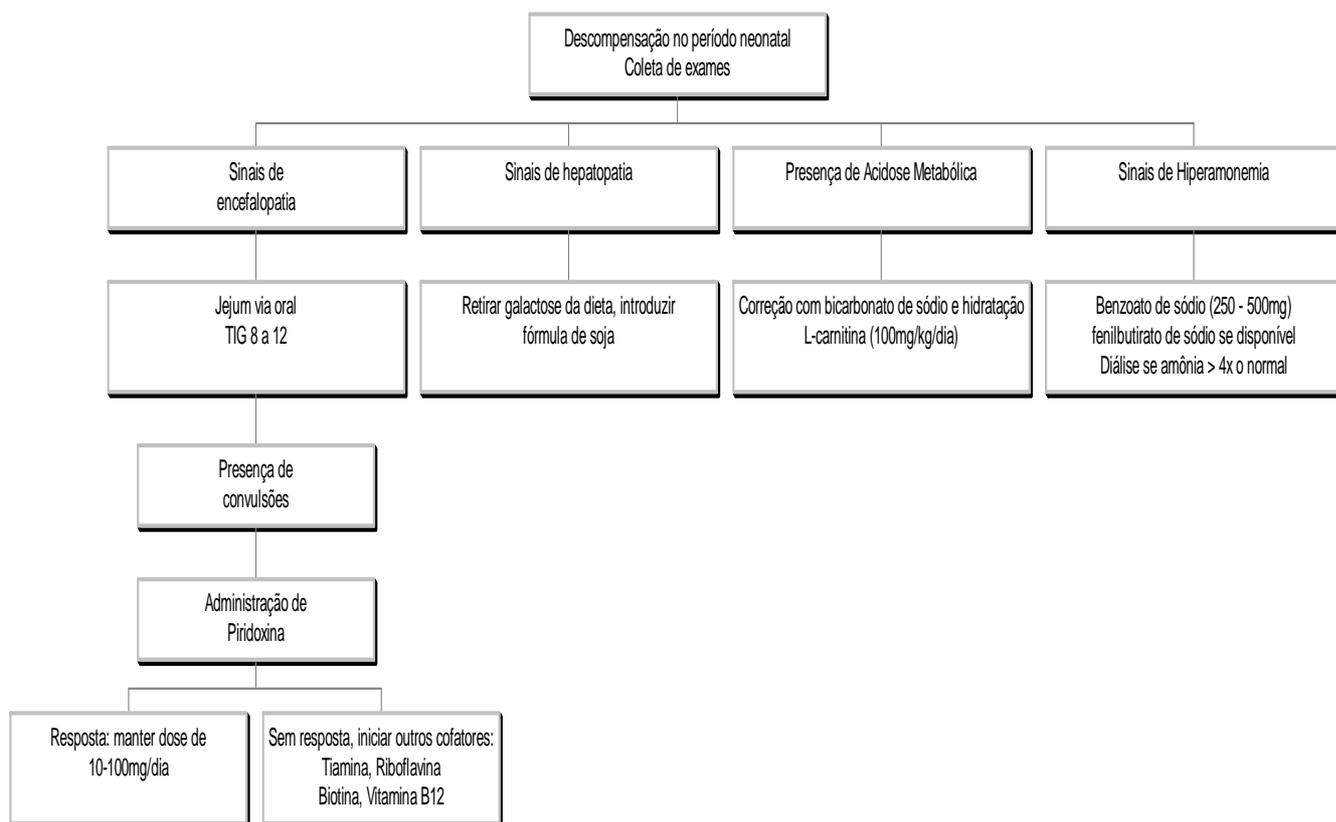
Os princípios gerais para o tratamento de um EIM incluem diagnóstico acurado, intervenção precoce e conhecimento da fisiopatologia da doença (SANSEVERINO, 1993). Em muitos casos, o diagnóstico precoce poderá prevenir óbito ou seqüelas neurológicas graves (BURTON, 1998). Muitas crianças portadoras de um EIM que se manifesta por uma encefalopatia aguda neonatal, parecem ser normais ao nascimento. Sintomas associados com EIM poderão iniciar nas primeiras horas de vida até a vida adulta. O evento desencadeante

pode ser um banal episódio de catabolismo, uma modificação alimentar, ou o próprio acúmulo progressivo de uma substância tóxica, proveniente do metabolismo intermediário, que normalmente seria depurada; como a amônia e alguns ácidos orgânicos (JARDIM & GIUGLIANI, 1998).

Em algumas situações, o tratamento só será bem sucedido se iniciado precocemente, geralmente antes que o paciente apresente algum sinal ou sintoma que levante a suspeita do diagnóstico. Esta constatação, levou à introdução de programas de triagem em massa de recém-nascidos, para alguns EIM que sejam ao mesmo tempo tratáveis, relativamente freqüentes, de detecção simples e de baixo custo. Os programas baseiam-se na coleta de sangue em papel filtro, o chamado teste do pezinho, nas primeiras semanas de vida do paciente; sendo o ideal nos primeiros dias de vida.

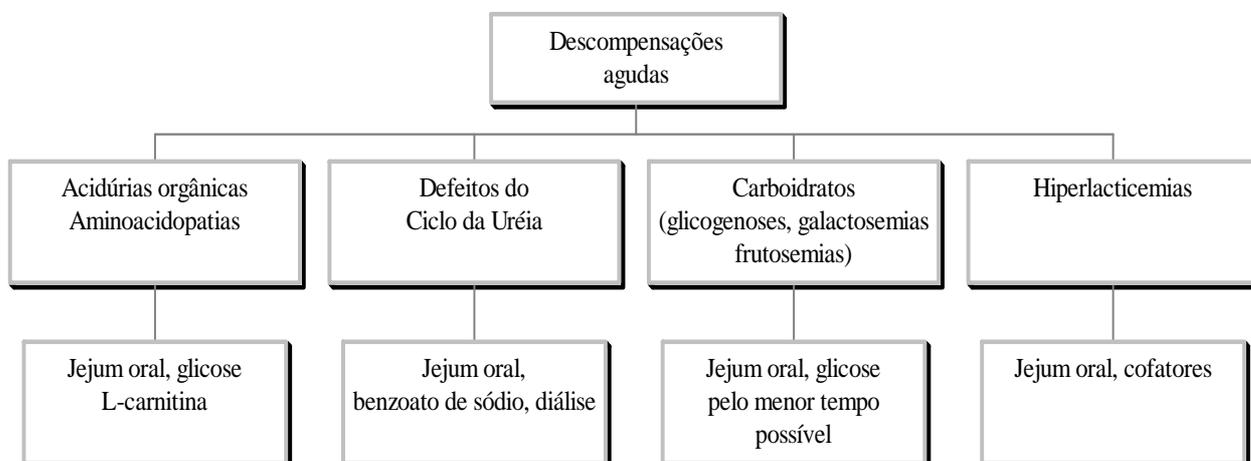
A figura II descreve os passos para tratamento de emergência no período neonatal e a figura III, os passos para tratamento de emergência em pacientes com diagnóstico estabelecido de EIM.

Figura 2 – Tratamento de emergência no período neonatal



Fonte: Modificado de MARTINS et al, 2003

Figura 3 – Tratamento de emergência em pacientes com diagnóstico de EIM.



Fonte: MARTINS et al, 2003

Ao contrário da maioria das doenças genéticas, no grupo de erros inatos do metabolismo há um razoável número de defeitos que podem beneficiar-se de um tratamento específico. Abaixo, serão descritas as principais estratégias empregadas no manejo:

a) Limitação do substrato acumulado

A restrição dietética é uma das principais formas de tratamento para muitas doenças metabólicas, como por exemplo, a Fenilcetonúria (PKU), onde há acúmulo de fenilalanina; a doença do Xarope do Bordo (MSUD), que apresenta acúmulo de leucina, isoleucina e valina; e a homocistinúria, com acúmulo de homocisteína e metionina. Nestes casos, a deficiência enzimática leva ao excesso de substrato, causando intoxicação aguda ou crônica, com o conseqüente dano neurológico progressivo.

b) Remoção do metabólito tóxico

É importante a remoção do metabólito tóxico, como por exemplo nas doenças do ciclo da uréia, nas quais é muito importante a remoção da amônia, através da utilização de medicamento que provoque o desvio da rota metabólica. O uso do benzoato de sódio é eficaz nestes casos, pois leva a um aumento da excreção dos compostos nitrogenados, reduzindo desta forma o acúmulo da amônia. Alguns cofatores, como por exemplo a L-carnitina, têm demonstrado importante papel no tratamento de algumas acidemias orgânicas e nas doenças que afetam o transporte do cofator, pois auxilia na remoção celular de alguns metabólitos tóxicos (BURTON, 1998; LEONARD & MORRIS, 2000).

c) Reposição do produto deficiente

Em alguns EIM, a manifestação clínica está diretamente relacionada à falta do produto. A reposição deste é exemplificada na Deficiência de BH_4 onde o uso dos neurotransmissores L-Dopa e 5-OH-Triptofano, melhoram o desenvolvimento neuropsicomotor e reduzem consideravelmente as crises convulsivas e conseqüente deterioração neurológica (ZSCHOCKE & HOFFMANN, 2004). Atualmente, quando existe uma suspeita de alteração no cofator BH_4 , deve-se realizar uma sobrecarga deste, com isto, normalizando os níveis de fenilalanina (PONZONE et al., 1991; KURE et al, 1999).

d) Bloqueio na formação do metabólito tóxico

Nos casos de tirosinemia hepatorenal, além do tratamento dietético com restrição da ingesta de tirosina e fenilalanina, a introdução do NTBC 2-(2-nitro-4-

trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona, reduz o acúmulo de fumarilacetoacetato e maleilacetoacetato por inibição da enzima 4-hidroxifenilpiruvato desidrogenase, diminuindo complicações hepáticas, como cirrose e hepatocarcinoma de manifestação precoce (CLARKE, 1999).

e) Estímulo da atividade enzimática residual

Nos pacientes com Deficiência de Biotinidase, por exemplo, o tratamento com uso da biotina – cofator fundamental – reverte o quadro de convulsões, acidose metabólica e manifestações cutâneas (CLARKE, 1999). Nos pacientes com Acidemia Metilmalônica por deficiência da enzima mitocondrial dependente de cobalamina (metilmalonil-CoA mutase), o uso da vitamina B12 reverte às manifestações clínicas.

f) Reposição enzimática

Alguns EIM caracterizam-se pelo acúmulo de substâncias que não são afetadas ou modificadas pela manipulação dietética ou pela intervenção farmacológica tradicional. A abordagem terapêutica para algumas destas situações é baseada na reposição da enzima não funcionante (SOUZA et al, 2001).

Nas doenças de Gaucher, Fabry e Mucopolissacaridose I, os pacientes podem se beneficiar do tratamento com reposição da enzima deficiente, produzida em laboratório. Para a doença de Gaucher a enzima sintetizada em laboratório está aprovada para comercialização no Brasil desde 1994. O médico

calcula a dose para cada paciente, dependendo do peso e do impacto da doença. O medicamento é administrado em infusão endovenosa, por 90 minutos a cada duas semanas, em regime ambulatorial. O tratamento enzimático para Fabry e MPS I está aprovado nos Estados Unidos e Europa. Os pacientes com MPS II estão realizando um estudo fase II/III para TRE com iduronato-sulfatase e os pacientes com MPS VI realizaram estudo fase III e aguardam aprovação para a comercialização do medicamento.

g) Transplante de órgãos

Os transplantes de células hematopoiéticas possibilitam, em alguns casos, o restabelecimento da função enzimática deficiente. São utilizados para algumas Doenças Lisossômicas de Depósito (DLD) e para Adrenoleucodistrofia ligada ao X. Entretanto, há poucos casos relatados com sucesso significativo, visto ser bastante agressivo e não reverter o dano neurológico previamente estabelecido. Além disso, as indicações do procedimento são limitadas, levando em conta o tipo de patologia, sua evolução e a idade do paciente (WALTER & WRAITH, 2000).

O transplante de fígado tem sido realizado com sucesso para vários EIM. Com exceção da Glicogenose tipo VI e da falência hepática aguda pela Doença de Wilson, as indicações deste procedimento para outros EIM, como acidúrias orgânicas, defeitos do ciclo da uréia e tirosinemia hepatorenal sem envolvimento renal, ainda é controversa. (CLARKE, 1999).

Apesar de várias estratégias para o tratamento de EIM, o manejo nutricional é atualmente uma das principais ferramentas utilizadas, sendo

diferente em cada uma das doenças metabólicas. Nos defeitos dos aminoácidos, por exemplo, o aporte protéico deve ser fornecido ao paciente em função das calorias e da velocidade de crescimento, observando-se a tolerância individualizada, balanceando proteínas de alto e baixo valor biológico e, preferencialmente, administrando a dieta em forma de alimentos (SANJURJO & AQUINO, 2001).

Como podemos observar, alternativas terapêuticas para um número cada vez maior de doenças estão surgindo, contudo, a maioria deles ainda não possui uma terapêutica eficaz capaz de reverter o quadro evolutivo. Nestes casos devemos considerar a importância do manejo sintomático com objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família. Uma criança ou adulto com EIM deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar que irá tratar de suas complicações, relacionadas ou não ao dano metabólico (SCHWARTZ et al, 2001).

Embora o acompanhamento do geneticista especialista em metabolismo seja, quase sempre, necessário, o conhecimento dos principais sinais e sintomas, bem como dos testes laboratoriais disponíveis pelos pediatras e neonatologistas, viabiliza o melhor atendimento de uma criança com suspeita de EIM, principalmente em situações de emergência e em locais distantes de centros de referência (KARAM et al, 2001).

2.11. Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo

Tendo em vista a necessidade de divulgar conhecimentos sobre EIM por todo o Brasil e auxiliar médicos e profissionais da saúde no reconhecimento e interpretação de achados clínicos laboratoriais, foi idealizada a criação de um serviço de informações sobre EIM (SIEM). O SIEM foi implantado no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em outubro de 2001, com abrangência nacional. Foi uma iniciativa pioneira nessa área, uma vez que não temos conhecimento de serviços de informações similares operando no Brasil e na América Latina.

O SIEM é patrocinado pelo Instituto Canguru, uma Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIP), sem fins lucrativos, que tem por missão difundir conhecimentos sobre doenças metabólicas hereditárias entre profissionais de saúde e a sociedade em geral, propondo ações que facilitem o acesso dos pacientes à informação e aos tratamentos necessários.

O funcionamento do SIEM é de segunda a sexta-feira, das 9hs às 12hs e das 14hs às 17hs. Em outros horários a consulta pode ser gravada em secretária eletrônica, na qual o profissional poderá deixar recado para que a equipe do SIEM entre em contato assim que possível.

Recebida a ligação, ocorre o preenchimento de uma ficha de registro (ANEXO 1), na qual constam diversas informações que são resgatadas do consulente para a análise completa e adequada de cada caso.

Todos os casos são estudados e discutidos, sendo a orientação fornecida em um prazo máximo de 48 horas, a partir do momento do registro em nosso serviço.

Em um arquivo Microsoft Excel[®] são registrados todos os profissionais que entram em contato, o nome do paciente em estudo e a conclusão do caso. Num arquivo Microsoft Access[®] há um banco de dados completo, no qual constam todas as informações clínicas fornecidas ao SIEM sobre o caso específico. É também mantido um arquivo com todas as fichas preenchidas de cada caso e um livro de registro no qual também há o controle do solicitante da consulta, telefones para contato, número do registro de seu paciente no SIEM e conclusão diagnóstica.

O SIEM é dirigido por uma equipe especializada e formada por diversos profissionais, capacitados a prestar o serviço proposto, incluindo médicos, nutricionistas e biólogos.

3. JUSTIFICATIVA

As justificativas para a realização deste trabalho foram as seguintes:

3.1 Em países em desenvolvimento, como os da América do Sul e, particularmente no Brasil, o conhecimento sobre doenças genético metabólicas pela maioria dos profissionais da área da saúde ainda é restrito, o que retarda a suspeita de um EIM e dificulta um diagnóstico precoce;

3.2 Apesar do conhecimento sobre Erros Inatos do Metabolismo estar aumentando progressivamente, existem poucos centros especializados para o diagnóstico e manejo dessas doenças, o que dificulta a identificação dos casos e o seu tratamento em tempo hábil;

3.3 No Brasil, os laboratórios especializados no diagnóstico desse grupo de doenças genéticas estão localizados apenas nas regiões sul, sudeste e Distrito Federal, o que torna difícil o acesso por profissionais das outras regiões brasileiras.

Assim sendo, este projeto se justifica pela idéia de que uma análise detalhada dos dados coletados pelo Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo poderá, além de contribuir para a identificação e manejo de EIM, permitir uma melhor compreensão da situação dos EIM no Brasil e a definição de estratégias para melhor identificar, auxiliar e informar os profissionais envolvidos no diagnóstico e manejo das diversas doenças metabólicas hereditárias.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos gerais

O objetivo geral deste estudo foi de avaliar o Serviço de Informações Sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) através de uma análise das consultas realizadas ao serviço no período de outubro de 2001 a abril de 2004 (31 meses).

Adicionalmente, este estudo visou a identificar as motivações, procedências, objetivos e profissionais requisitantes, com vistas a contribuir para melhor dimensionar as necessidades nessa área e a estimar o potencial resolutivo e informativo de um serviço desse tipo.

4.2 Objetivos específicos

4.2.1 Identificar as procedências e as especialidades dos profissionais médicos e não-médicos que consultam o SIEM.

4.2.2 Tentar estabelecer as principais características clínicas e laboratoriais dos casos que geraram uma consulta ao SIEM.

4.2.3 Comparar as freqüências relativas dos casos do SIEM que tiveram diagnóstico de EIM com os dados encontrados na literatura nacional e internacional.

4.2.4 Relacionar as frequências relativas das doenças diagnosticadas nas diversas regiões brasileiras com áreas de maior prevalência de situações específicas.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa que envolve essa dissertação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) e registrado sob o número 03-032.

6. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO (VERSÃO EM PORTUGUÊS)

AVALIAÇÃO DE UM SERVIÇO PIONEIRO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO NO BRASIL.

Silvia Brustolin^{a,b}, Carolina Souza^{a,c}, Lilia Refosco^{a,d}, Ricardo Pires^a, Rossana Peres^c e Roberto Giugliani^{a,b,c}

^aServiço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) – Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

^bPrograma de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

^cDepartamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

^dServiço de Nutrição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondências para a autora:

Silvia Brustolin

Serviço de Genética Médica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 – Porto Alegre – RS

Brasil

Tel + 55 51 21018011

Fax + 55 51 21018010

Email silviabrustolin@ig.com.br

RESUMO

O Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) é um *toll free* pioneiro no Brasil e na América Latina, implantado em outubro de 2001 em Porto Alegre, no sul do Brasil, com o objetivo de fornecer suporte aos profissionais da área da saúde envolvidos com o diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de apresentar uma doença metabólica. O objetivo principal do presente estudo foi analisar as características demográficas e clínicas relacionadas com as consultas atendidas neste serviço em seus primeiros dois anos e meio de funcionamento, para identificar o perfil dos profissionais que buscam esse tipo de serviço e dos casos que são objeto de consulta. Como resultados mais relevantes nas 376 consultas avaliadas verificamos que na maior parte das vezes a suspeita de uma doença metabólica está associado à sintomatologia neurológica, a um início precoce dos sintomas e a uma tendência à presença de consangüinidade entre os pais. Nessa amostra tivemos 47 (12,5%) casos com diagnóstico de EIM com predomínio de acidúrias orgânicas e aminoacidopatias. Serviços como este podem prestar apoio a profissionais da área da saúde, provavelmente àqueles que estão distantes de centros de referência, podendo contribuir para o melhor diagnóstico e manejo de EIM mudando para melhor o desfecho clínico dos pacientes em muitas situações.

Palavras chaves: erros inatos do metabolismo, aminoacidopatias, acidúrias orgânicas, distúrbios metabólicos, serviço de informações.

INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são um grupo de cerca de 500 doenças genéticas, quase todas herdadas de modo autossômico recessivo¹. Sua heterogeneidade e multiplicidade de sinais e sintomas, que leva os pacientes com EIM a transitarem por quase todas as especialidades médicas, gera dificuldades na sua identificação, a qual é importante porque, para muitas dessas condições, existem medidas de tratamento específicas. Embora sejam individualmente raras, sua frequência conjunta é superior a 1:1000².

O desenvolvimento de novas técnicas para identificar os diversos fenótipos bioquímicos em EIM tem permitido progressos consideráveis na identificação dessas patologias, já que avanços recentes no tratamento dos EIM melhoraram significativamente o prognóstico de muitas dessas doenças. Assim, é essencial que o médico esteja familiarizado com a apresentação clínica desses distúrbios, com sua adequada investigação laboratorial, com o melhor manejo de emergência para estabilização dos pacientes gravemente doentes e com a identificação daquelas crianças que podem se beneficiar de tratamentos específicos^{3,4}.

Acreditamos que a incidência dos EIM seja subestimada, devido as dificuldades na obtenção do diagnóstico, levando os médicos à pesquisa dessa etiologia somente quando outras doenças mais freqüentes foram afastadas. Por exemplo, uma pesquisa sistemática sobre deficiência de biotinidase realizada no Brasil, indicou uma frequência de 1:9000 recém-nascidos, bastante superior à usualmente referida na literatura⁵. Além disso, há dificuldades específicas

relacionadas ao diagnóstico laboratorial dos EIM, que além das técnicas complexas, muitas vezes exige a coleta de amostras em momentos específicos, quando o paciente está em “estado de crise metabólica”⁶.

As manifestações clínicas dos EIM costumam ser divididas, de um modo geral, em 4 grandes grupos: 1) apresentação aguda no período neonatal; 2) manifestações agudas e/ou intermitentes que se apresentam da infância à vida adulta; 3) quadros que envolvem deterioração progressiva de determinado órgão ou sistema (encefalopatias ou hepatopatias por exemplo); 4) manifestações crônicas e inespecíficas como, por exemplo, retardo mental por acúmulo de uma determinada substância tóxica⁷.

Os princípios gerais para o tratamento de um EIM incluem diagnóstico acurado, intervenção precoce, e conhecimento da fisiopatologia da doença⁸. Em muitos casos, o diagnóstico precoce poderá prevenir o óbito ou seqüelas neurológicas graves⁹. Muitas crianças portadoras de um EIM neonatal que se manifesta por uma encefalopatia aguda, parecem ser normais ao nascimento. Os sintomas poderão se iniciar desde as primeiras horas até as primeiras semanas de vida. O evento desencadeante pode ser um banal episódio de catabolismo, uma modificação alimentar, ou o próprio acúmulo progressivo de uma substância tóxica, proveniente do metabolismo intermediário, e que seria normalmente depurada (como a amônia e alguns ácidos orgânicos)¹⁰.

A suspeita clínica de um EIM é um passo essencial para que a análise se processe de forma adequada⁷. Além disso, o resultado precoce das primeiras análises laboratoriais permite a instituição de medidas terapêuticas emergenciais, ainda que, na maioria dos casos, sejam necessários exames mais específicos

para um diagnóstico definitivo¹¹. A melhor compreensão do quadro clínico e bioquímico dos EIM e o uso dos recursos laboratoriais hoje disponíveis têm permitido a detecção cada vez mais precoce dessas doenças, muitas das quais passíveis de serem eficazmente tratadas, desde que diagnosticadas a tempo. Quando não há um tratamento disponível, o diagnóstico correto permite a prevenção de novos casos na família através do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal¹⁰. O médico deve estar atento para um conjunto de sintomas e sinais que indicam a necessidade de uma investigação direcionada para o diagnóstico desses distúrbios¹².

O diagnóstico correto terá repercussão não só para o paciente, que poderá se beneficiar das medidas de tratamento disponíveis, como para sua família, que poderá ser beneficiada pelo aconselhamento genético, e em alguns casos, pelo diagnóstico pré-natal¹³.

De maneira geral, e especialmente nos países em desenvolvimento, o conhecimento sobre doenças metabólicas pela maioria dos profissionais da área da saúde ainda é restrito e existem poucos centros para o diagnóstico e manejo de EIM, o que dificulta a identificação dos casos e o seu tratamento. Para suprir esta carência foi criado um Serviço de Informações sobre EIM (SIEM) no Brasil com os objetivos de facilitar o acesso dos profissionais de saúde à informação sobre o manejo imediato e o procedimento diagnóstico apropriado em cada situação. O SIEM é um serviço pioneiro no Brasil e na América Latina.

O objetivo desse trabalho foi realizar uma análise das consultas ao SIEM de outubro de 2001 a abril de 2004, identificando as motivações, procedências, objetivos e profissionais requisitantes, com vistas a contribuir para melhor

dimensionar as necessidades nessa área e a estimar a contribuição de um serviço de informações sobre erros inatos do metabolismo. Essa análise visou também identificar a especialidade dos profissionais médicos e não-médicos que consultaram o serviço; as principais características clínicas e laboratoriais dos casos que geraram consultas e a comparar as freqüências relativas dos diferentes diagnósticos.

MÉTODOS

O SIEM está em funcionamento no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS, Brasil) desde outubro de 2001. O principal objetivo deste *call free* é auxiliar médicos e profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de apresentar algum tipo de EIM. O registro da consulta telefônica é realizado por profissionais previamente treinados em EIM com o suporte de uma equipe multidisciplinar composta por geneticistas, biólogos, pediatras, bioquímicos e nutricionistas. Para cada caso consultado é preenchido um formulário padronizado que contém dados do consulente e dados clínicos e laboratoriais do paciente. Com o objetivo de capturar dados sobre a evolução e conclusão diagnóstica de cada caso, é realizado um *follow up* em até três meses após o primeiro contato telefônico. Todos os casos são registrados em um banco de dados (Access, versão 2000). O caso é considerado “concluído” após ter seu diagnóstico confirmado, classificado como doença metabólica ou não. Alguns casos no entanto permanecem sem diagnóstico.

Este estudo foi transversal, e os casos analisados foram todos os registros do SIEM de outubro de 2001 a abril de 2004, totalizando 376 consultas telefônicas.

Foi realizada a análise estatística dos dados através do programa SPSS 8.0 para Windows, para testar a diferença de peso e de idade de início dos sintomas entre os pacientes com e sem diagnóstico de doença metabólica, tendo sido utilizado o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney. Com o intuito de se testar possíveis associações entre a presença ou ausência de doença metabólica com início precoce dos sintomas (definido como quadro clínico iniciado antes de 1 ano de vida) e com presença ou ausência de consangüinidade e história familiar positiva foi aplicado o teste de Qui-Quadrado com a Correção de Yates (graus de liberdade=1). Em relação a definição de termos utilizados para caracterizar a situação do caso consultado, definimos o seguinte:

- a) casos em seguimento são casos ainda em investigação;
- b) casos concluídos com diagnóstico de distúrbio metabólico;
- c) casos concluídos com diagnóstico de outra condição;
- d) casos concluídos sem diagnóstico, com investigação completada, refere-se quando todos os exames sugeridos foram realizados, sem que fosse possível concluir o diagnóstico.
- e) casos concluídos sem diagnóstico, investigação não completada, refere-se a casos em que o probando foi a óbito ou não seguiu a investigação sugerida pelo SIEM;

f) casos sem busca diagnóstica, em que a consulta foi para solicitar informações sobre um determinado EIM;

g) caso perdido: são casos em que o seguimento não foi possível ser realizado, devido a perda de contato do SIEM com o consulente ou do consulente com o caso;

Os casos que não tinham conclusão diagnóstica foram considerados como “perdidos”, não tendo sido considerados na análise estatística.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 03-032.

RESULTADOS

Durante o período de Outubro de 2001 a Abril de 2004, o SIEM recebeu 376 consultas realizadas por consulentes das diversas regiões brasileiras, sendo que as regiões Sul e Sudeste apresentaram uma maior procura pelo serviço. O SIEM foi consultado principalmente por pediatras, geneticistas e neuropediatras.

Houve uma discreta predominância de pacientes do sexo masculino e a principal motivação para a consulta foi o apoio para o diagnóstico (48,7%). As características gerais da amostra quanto a procedência das consultas, especialidade do consultor, sexo dos pacientes e motivo para a consulta estão descritas na tabela I.

Em relação às características dos pacientes que motivaram a consulta, a maioria dos casos apresentavam história familiar negativa para doença genética e ausência de consangüinidade entre os pais. A maioria dos pacientes apresentou sintomas até 12 meses (62,5%). Entre as 376 consultas, em 51,1% (n=192) foi

possível a conclusão do caso, e destas, em 24,4% (n=47) um distúrbio metabólico foi confirmado.

Comparando-se o grupo de pacientes com diagnóstico de distúrbio metabólico (n=47) com o de doenças não-metabólicas (n=63) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para o início dos sintomas precoces até 1 ano de idade ($p=0,604$), peso ao nascimento ($p=0,312$), história familiar positiva ou negativa ($p=0,975$). Contudo, ao se testar a presença de consangüinidade, apesar de não termos encontrado diferença estatisticamente significativa ($p=0,065$), foi observado uma tendência a um aumento do risco para esta variável no sub grupo de parentes com distúrbios metabólicos (RR: 2,538, IC 95%: 1,041-6,193).

Entre os sintomas principais mais freqüentes, tanto na amostra total quanto nos 47 pacientes com doença metabólica confirmada, houve um predomínio dos sintomas neurológicos, sendo que dentre eles as convulsões apareceram em primeiro lugar (25,0%), em seguida das alterações do tônus (17,6%) e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (17%). Outros sinais e sintomas relevantes em nossa amostra foram relacionados com o aparelho digestivo, particularmente vômitos, icterícia e hepatomegalia. Entre os “outros” destacou-se a hipoglicemia (tabela III).

Dos 47 casos com diagnóstico de distúrbio metabólico observou-se uma prevalência de distúrbios do metabolismo dos aminoácidos e ácidos orgânicos (Tabela IV).

DISCUSSÃO

Este trabalho descreve o resultado das primeiras consultas a um serviço de informações sobre EIM, pioneiro no Brasil e na América Latina. O diagnóstico de um EIM depende principalmente da suspeita clínica e da adequada solicitação e realização dos exames complementares. Diversos trabalhos têm apontado as principais características clínicas e laboratoriais que levam à suspeita de um EIM em crianças com quadros agudos, bem como a melhor maneira de investigá-los^{14,15,16}. Mesmo quando um tratamento não está disponível, a identificação de um EIM é importante para o aconselhamento genético e para tornar possível o diagnóstico pré-natal em uma futura gestação¹⁷.

Em um estudo com 1926 pacientes realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 93 (4,8%) dos casos tiveram diagnóstico de algum tipo de acidemia orgânica¹⁸. Na maioria desses pacientes a terapia resultou em rápida melhora na sua sintomatologia devido as medidas tomadas após o diagnóstico correto. No nosso estudo, dos 47 casos com diagnósticos de EIM, 13 (27,7%) tinham uma acidemia orgânica.

No estudo realizado em British Columbia entre 1969-1996 que teve como objetivo estimar a incidência dos EIM, houve dificuldade no diagnóstico devido a existência de poucos centros especializados para estas doenças¹⁹. Em nosso meio, também encontramos esta dificuldade, pois não há muitos laboratórios especializados em EIM, e os que tem estão localizados nas regiões Sul e Sudeste, o que dificulta o envio de material de outras regiões brasileiras.

A preponderância de sintomas neurológicos (64,4%) em nossa amostra é semelhante à descrita na literatura, sendo que uma série de 53 casos²⁰

demonstrou uma preponderância de sintomatologia neurológica em até 85% dos pacientes, seguidos por alterações gastro-intestinais em 58,5% dos casos. Outros estudos também evidenciaram este mesmo padrão de apresentação clínica nos casos de EIM²¹. No entanto, nossa frequência de sintomatologia neurológica foi menor do que a observada por Calvo et al (2000) provavelmente pelo fato de que a nossa análise foi baseada em um banco de dados de um serviço de informações sobre EIM, enquanto o trabalho de Calvo et al (2000) foi baseado na análise de casos atendidos na emergência hospitalar com descompensação metabólica.

No mesmo estudo citado anteriormente, dos 53 pacientes com EIM atendidos na emergência com descompensação metabólica, a conclusão diagnóstica foi: 34% doença mitocondrial, 24,5% acidúrias orgânicas, 13,2% aminoacidopatias, 9,4% defeitos do ciclo da uréia, 9,4% defeitos da β -oxidação e 9,4% defeitos dos carboidratos¹⁰. O autor encontrou dificuldade na identificação dos EIM, provavelmente devido à baixa frequência individual das doenças e ao fato dos sinais e sintomas serem inespecíficos^{22,23}.

Acreditamos que o SIEM, além de disponibilizar informações sobre EIM para diversas especialidades médicas em todas regiões do Brasil, proporciona um diagnóstico e manejo mais precoce que, quando não é possível reverter o quadro, em muitas situações evita maiores seqüelas nos pacientes. Com o SIEM em atividade é provável que um número cada vez maior de crianças gravemente enfermas recebam diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

Agradecimentos:

A todos os profissionais que colaboraram com este trabalho, consultando e divulgando o Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo, aos colegas do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que se envolveram desde o início neste projeto. À Support e ao Instituto Canguru pelo apoio logístico e financeiro. SB, CS e RG receberam bolsas do CNPQ.

REFERÊNCIAS:

1. Carakushansky G. Doenças Genéticas em Pediatria. Seção VI Erros Inatos do Metabolismo. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 2001; 14: 155-158.
2. Pámpols T, Arranz JÁ, Beriget M, Borja F, Briones P, et al. Errors congenits del metabolisme. *Pediat Catalana* 2000;60:S61-70.
3. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: e69.
4. Jardim LB, Ashton-Prolla P. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para seu diagnóstico e manejo. *J pediatr (Rio J.)* 1996; 72:63-70.
5. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhas C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP and Wolf B. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brasil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2004) 37:295-299.
6. Cohn RM, Roth KS. Catastrophic diseases presenting in the newborn period. In: *Metabolic disease: a guide to early recognition*. Philadelphia: WB Saunders; 1983, p. 3-6.
7. Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. Neq York, McGrawhill, 1995:327-400.

8. Sanseverino, MT. Avaliação de um protocolo para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas. Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – bioquímica, do Departamento de bioquímica da UFRGS.
9. Barbara K. Burton. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. Pediatrics, volume 102, nº 6, december 1998.
10. Laura B. Jardim, Roberto Giugliani (1998). Série Monografias nº 7: Erros Inatos do Metabolismo no Período Neonatal.
11. Pineda M, Vilaseca MA, Cardo E. Management of pediatric emergencies in intensive care. Care of the critically ill 1988; 14:271-274.
12. Wajner M, Vargas C, Burin M, Giugliani R, Coelho J. Investigação de erros inatos do metabolismo. Revista HCPA 2001 (3) 343-360.
13. Prolla P, Sanseverino MT, Giugliani R. Erros inatos do metabolismo com apresentação no período neonatal. In: Rotinas em Pediatria 1997, 19: 81-84
14. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. Eur J Pediatr 1997; 156:650-4.
15. Sanseverino MT, Wajner M, Giugliani R. Application of a clinical and laboratorial protocol of investigation of inborn errors of metabolism among critically ill children. J pediatria, 2000; 76 (5): 375-382.
16. Green A. Investigation of inborn errors of metabolism – an approach to diagnosis. J Inherat Fed Clin Chem 1991; 3:104-5.

17. Burlina AB, Bonafé L, Zachello F. Clinical and biochemical approach to the neonate with a suspected inborn error of amino acid and organic acid metabolism. *Sem Perinatol* 1999; 23:162-73.
18. Wajner M, Raymond K, Barschak A, et al. Detection of Organic Acidemias in Brazil. *Archives of Medical Research* 33 (2002) 581-585.
19. Derek A. Applegarth, Jennifer R. Toone, R. Brian Lowry. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, vol 105 n 1, janeiro 2000, pg 1-6.
20. Calvo M, Artuch R, Macià E, Luaces C, Vilaseca A, Pou J, Pineda M. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Ped Em Care* 2000;16(6):405-408.
21. Saudubray JM, Ogier de Baulny H, Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds: Berlin: Springer-Verlag, 1996:3-46.
22. Barness LA, Tampa F. Analyzing signs and symptoms of metabolic diseases. *South Med J* 1996; 89:163-66.
23. Waber L. Inborn errors of metabolism. *Pediatr Ann* 1990; 19:105-119.

Tabela I – Origem e motivo das consultas

Variável	N	%
Procedência das Consultas		
Região Sudeste	154	41
Região Sul	131	34,8
Região Nordeste	57	15,2
Região Norte	23	6,0
Região Centro-Oeste	7	2,0
Exterior	4	1,0
Especialidade do Consulentes		
Médicos		
Pediatras/Neonatologistas	127	33,8

Geneticistas Clínicos	88	23,4
Neuropediatras/Neurologistas	70	18,6
Gastroenterologistas	22	5,9
Nutricionistas	19	5,0
Endocrinologistas	9	2,4
Biomédico	12	3,2
Outras especialidades médicas	21	5,6
Não registrado	8	2,1
Motivo da consulta		
Apoio para o diagnóstico	187	49,7
Apoio para o diagnóstico e para a conduta inicial	127	33,8
Apoio para decisão sobre conduta	43	11,5
Apoio para obtenção de informações, bibliografia, etc	19	5,0
Σ	376	100

Tabela II – Características da amostra

Variável	N	%
História familiar de caso semelhante		
Negativa	275	77
Positiva	67	18,8
Não informado	15	4,2
Sexo dos pacientes		
Feminino	186	52,1
Masculino	159	44,5
Não informado	12	3,4
Consangüinidade entre os pais		

Negativa	292	81,8
Positiva	53	14,8
Não informado	12	3,4
Início dos sintomas		
Até 24 horas de vida	57	15,2
1 dia – 28 dias	77	20,5
28 dias – 1 ano	111	29,5
1 ano – 10 anos	58	15,4
10 anos – 20 anos	5	1,3
> 20 anos	2	0,5
Assintomático no momento da consulta	42	11,2
Não informado	5	1,3
Não se aplica	19	5,1
Situação Diagnóstica		
Casos em seguimento	184	48,9
Casos Concluídos	192	51,1
Com diagnóstico de distúrbio metabólico	47	24,4
Com diagnóstico de outra condição	63	32,8
Sem diagnóstico – investigação completada	53	27,6
Sem diagnóstico – investigação não completada	4	2,1
Casos sem busca diagnóstica	19	9,9
Casos Perdidos	6	3,2
Σ	376	100

Tabela III – Principais sinais e sintomas dos casos que motivaram consulta ao SIEM

Sinais e Sintomas	Amostra Total		Pacientes com diagnóstico de doença metabólica	
	n	%*	n	%*
Neurológicos				
Convulsões	94	25,0	10	22,2
Alterações no tônus	66	17,6	10	22,2
Retardo desenvolvimento neuro-psico-motor	64	17,0	7	18,4
Irritabilidade	28	7,5	5	11,1
Coma	11	2,9	2	4,4
Regressão neurológica	4	1,1	-	-
Micro/macrocefalia	8	2,2	3	6,6
Digestivos				
Vômitos	38	10,1	6	13,3
Hepatomegalia	29	7,7	3	7,1
Esplenomegalia	7	1,9	-	-
Alteração nas provas de função hepática	1	0,3	-	-
Icterícia	29	7,7	3	7,1
Outros				
Apnéia	10	2,7	4	8,8
Taquipnéia	12	3,2	1	2,2
Acidose	19	5,1	2	5,1
Alcalose	2	0,5	-	-
Hiperglicemia	1	0,3	-	-
Hipoglicemia	30	8,0	5	11,1
Cardiopatia	6	1,6	-	-
Odor anormal	1	0,3	-	-
Número de pacientes	376		47	

Tabela IV - Diagnósticos de distúrbios metabólicos na amostra estudada

Grupo de Doenças	Números	Porcentagem
------------------	---------	-------------

Acidúrias Orgânicas	13	27,7
Ac. Propiônica	(2)	
Ac. Fumárica	(2)	
Ac. Metil Malônica	(2)	
Ac. Glutárica	(6)	
Ac.3metil-crotonilglicinúria	(1)	
Aminoacidopatias	13	27,7
Hiperglicinemia não cetótica	(3)	
MSUD	(9)	
Tirosinemia	(1)	
Distúrbio do Ciclo da Uréia	4	8,5
Distúrbio do Metabolismo Energético	4	8,5
Def. oxidação ácidos graxos	(1)	
PDH	(1)	
Doença Mitocondrial	(2)	
Distúrbios do Metabolismo Carboidratos	4	8,5
Glicogenose tipo I – A	(1)	
Galactosemia	(2)	
Def. Glutamato desidrogenase	(1)	
Doença Lisossomal	5	10,6
Tay Sachs	(1)	
Leucodistrofia Metacromática	(1)	
Krabbe	(1)	
MPS VI	(1)	
Mucopolidose	(1)	
Metabolismo Peroxissomal	2	4,3
Adrenoleucodistrofia	(2)	
Distúrbio das Vitaminas e Cofatores	1	2,1
Def. 25- OH – calciferol	(1)	
Outras	1	2,1
Doença de Alexander	(1)	
Σ	47	100

7. PAPER FOR PUBLICATION (English version)

ASSESSMENT OF A PIONEERING METABOLIC INFORMATION

SERVICE IN BRAZIL

Silvia Brustolin^{a,b}, Carolina Souza^{a,c}, Lilia Refosco^{a,d}, Ricardo Pires^a, Rossana Peres^c and Roberto Giugliani^{a,b,c}

^aInformation Service on Inborn Errors of Metabolism (SIEM) – Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

^bPost-graduation Program in Medical Sciences: Pediatrics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^cDepartment of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^dService of Nutrition, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Running title: Metabolic helpline in Brazil

Correspondence:

Silvia Brustolin

Medical Genetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350

90035-903 – Porto Alegre – RS

Brazil

Tel + 55 51 21018011

Fax + 55 51 21018010

Email silviabrustolin@iq.com.br

ABSTRACT

The Information Service on Inborn Errors of Metabolism - SIEM is a pioneering toll free service based in Porto Alegre, Brazil. The main aim of SIEM is provide support to health care professionals involved in the diagnosis and management of suspected metabolic disease. This study intended to analyze the demographic and clinical characteristics of the 376 consultations performed in the first two and half years of SIEM's operation. Most frequently, the suspicion of metabolic disease was associated with neurological symptoms, with a trend towards the presence of parental consanguinity. A proportion of 12.5% of the consultations were eventually confirmed as IEM, being most frequent the organic acid and amino acid disorders. We conclude that this kind of service provide useful support to the diagnosis and acute management of IEM, especially to health professionals who live in developing countries and are far from reference centers.

Key words: Inborn Errors of Metabolism, amino acid disorders, organic acidurias, metabolic disorders, information service.

INTRODUCTION

Inborn Errors of Metabolism (IEM) are a group of approximately 500 genetic diseases, almost all of them presenting a recessive inheritance [1]. Despite being individually rare, their joint frequency is higher than 1:1000 [2]. The group's heterogeneity and multiplicity of signs and symptoms cause patients with IEM to go through many different medical specialties and to offer major diagnostic challenges. This is important as there are specific therapeutic measures for many of these conditions, and diagnosis is essential to provide treatment.

The development of new techniques for identifying several biochemical phenotypes in IEM allowed considerable advances in the identification of these pathologies. Recent advances in the treatment of IEM have significantly improved the prognosis of many of these diseases. Therefore it is essential that the physician be familiar with the clinical presentation of these disorders, their proper laboratory investigation, the best emergency management for stabilization of severely ill patients and the identification of children who can benefit from specific treatments [3,4].

We believe that the incidence of IEM is underestimated due to difficulties in diagnosis, which causes physicians to investigate this etiology only after discarding more frequent diseases. For example, one systematic research study of biotinidase deficiency performed in Brazil indicated a frequency of 1:9000 newborns, much higher than the rates usually referred to in the literature [5]. In addition, there are specific difficulties related to the laboratory diagnosis of IEM,

which, in addition to complex techniques, often requires timely sample collection, usually when the patient is in a “metabolic crisis status.” [6]

The clinical manifestations of IEM can be divided into 4 broad groups: 1) acute presentation in the neonatal period; 2) acute and/or intermittent manifestations occurring from childhood to adulthood; 3) conditions involving progressive deterioration of certain organs or systems (for example, encephalopathies or hepatopathies); 4) chronic and unspecific manifestations such as mental retardation, for example, due to accumulation of a toxic substance [7].

General principles for treating an IEM include accurate diagnosis, early intervention and knowledge of the disease’s pathophysiology [8]. In many cases, early diagnosis can prevent death or serious neurological sequelae [3]. Many children with a neonatal IEM manifested as acute encephalopathy seem normal at birth. Symptoms can start from the first hours to the first weeks of life. The triggering event can be a banal catabolic episode, an alimentary change or the accumulation of a toxic substance derived from the intermediate metabolism which would normally be depurated (such as ammonia and certain organic acids) [9].

The clinical suspicion of an IEM is an essential step for properly processing the analysis [7]. Moreover, an early result from the first laboratory analysis allows emergency therapeutic measures to be taken, despite in most cases more specific examinations are required for a definitive diagnosis [10]. A better understanding of the clinical and biochemical features of IEM and the use of currently available laboratorial resources has enabled the early detection of these diseases, which could, in many cases, be effectively treated if diagnosed early. When there is no

treatment available, an accurate diagnosis allows the prevention of further cases in the family through genetic counseling and pre-natal diagnosis [9]. The physician must be aware of a set of signs and symptoms which indicate that an investigation to diagnose such disorders is needed [11].

In general, and especially in developing countries, knowledge of metabolic diseases by the majority of health professionals is still restricted, and there are few centers for diagnosis and management of IEM, which makes identification of cases and their treatment difficult. In order to overcome this shortage, an Information Service on IEM (SIEM) was established in Brazil, in order to facilitate access of health professionals to information on immediate management and proper diagnostic procedures for each situation. SIEM is a pioneering service in Brazil and Latin America.

This paper's objective is to perform an analysis of SIEM consultations that occurred from October 2001 to April 2004, identifying motivation, origin, objectives and professionals required, to assess the needs in this area and to estimate the contribution of an information service to improve the diagnosis of inborn errors of metabolism. This analysis also attempted to identify the specialty of the medical and non-medical professionals who used the service, discuss the main clinical and laboratory features of cases that generated consultations and compare the relative frequency of different diagnoses.

METHODS

SIEM has been operating in the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS, Brazil) since October 2001. The main objective of this *toll free service* is to help physicians and health professionals involved in the diagnosis and management of patients who present any type of IEM. Phone consultations are addressed by professionals with previous training in IEM, with the support of a multidisciplinary team which includes geneticists, biologists, pediatricians, biochemists and nutritionists. For each consultation, a standardized form is completed containing the consultant's data as well as the patient's clinical and laboratory data. In order to capture data on evolution and diagnostic conclusions in each case, a *follow up* is conducted up to three months following the first phone contact. All cases are recorded in a database (Access, version 2000). The case is considered "concluded" after its diagnosis has been confirmed and classified as metabolic disease or not. Despite all efforts, some cases may remain undiagnosed.

This was a cross-sectional study of cases from SIEM records from October 2001 to April 2004 – a total of 376 phone consultations.

Statistical analysis of data was performed with the SPSS 8.0 for Windows software in order to test differences in weight and age at the onset of symptoms in patients with and without a metabolic disease diagnosis, using the Wilcoxon-Mann-Whitney U-test. In order to test possible associations between the presence or absence of metabolic disease and the early onset of symptoms (defined as onset before 1 year of age) and the presence or absence of consanguinity or

positive family history, the Chi-Square test was applied with Yates correction (degree of freedom=1). The outcome of the consultation was defined as follows:

- a) cases on follow-up are considered cases under investigation;
- b) cases concluded with diagnosis of metabolic disorder;
- c) cases concluded with diagnosis of another condition;
- d) cases concluded without diagnosis, with complete investigation – on these cases all suggested examinations have been performed but establishing a diagnosis was impossible.
- e) cases concluded without diagnosis, with incomplete investigation – on these cases the patient did not complete the investigation suggested by SIEM;
- f) cases without diagnostic investigation – the consultation was only for receiving information about a particular IEM;
- g) lost cases – follow-up was not possible due to loss of contact between SIEM and the consultant or between the consultant and the case;

Cases without diagnostic conclusion were regarded as “lost cases” and were not considered in the statistical analysis.

This project was approved by the Institutional Review Board of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 03-032).

RESULTS

During the period from October 2001 to April 2004, SIEM received 376 consultations performed by consultants from different Brazilian regions, with the South and Southeast regions placing a higher demand for the service. The SIEM was consulted mainly by pediatricians, geneticists and neuropediatricians.

There was a slight predominance of male patients and the main motivation for consulting was diagnostic support (48.7%). General characteristics of the sample in relation to origin of consultations, consultant's specialty, patients' gender and cause of consultation are described in table I.

In relation to the characteristics of patients who prompted the consultation, the majority of cases presented negative family histories for genetic disease and absence of consanguinity between the parents. The majority of patients presented symptoms before 12 months of age (62.5%). Among the 376 consultations, a conclusion was possible in 51.1% (n=192), and among these, a metabolic disorder was confirmed in 24.4% (n=47).

When comparing the group of patients diagnosed with metabolic disorder (n=47) to those diagnosed with non-metabolic disease (n=63), no statistically significant difference was found for the onset of symptoms before 1 year of age (p=0.604), birth weight (p=0.312) or positive or negative family history (p=0.975). However, although we did not find a statistically significant difference (p=0.065), when testing for the presence of consanguinity we observed a tendency towards an increase in risk for this variable in the subgroup of relatives with metabolic disorders (RR: 2.538, 95% CI: 1.041-6.193).

Among the most frequent symptoms, both in the sample and in the 47 patients with confirmed metabolic disease, was a predominance of neurological symptoms. Among these, seizures was the most common (25.0%), followed by abnormalities on the muscle tonus (17.6%) and delayed neuropsychomotor development (17%). Other relevant signs and symptoms in our sample were related to the gastrointestinal tract, particularly vomiting, jaundice and hepatomegaly. Included in the “others” signs, hypoglycemia was noticeable (table III).

Among the 47 cases diagnosed with a metabolic disorder, we observed a prevalence of amino acid and organic acids disorders (Table IV).

DISCUSSION

This paper describes the results of the first consultations to an information service on IEM, a pioneering initiative in Brazil and Latin America. The diagnosis of IEM depends mainly on clinical suspicion and adequate request and performance of diagnostic tests. Several works have pointed out the main clinical and laboratory features that lead to the suspicion of IEM in children with acute symptoms, as well as the best approach for investigating them [12,13,14]. Even when there is no available treatment, identifying an IEM is important for genetic counseling and to enable pre-natal diagnosis in a future pregnancy [15].

In a study of 1,926 patients conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 93 (4.8%) of cases were diagnosed with some type of organic acidemia [16]. In the majority of these patients, therapy resulted in prompt improvement in

symptoms due to measures adopted following the correct diagnosis. In our study, of the 47 cases diagnosed with IEM, 13 (27.7%) had an organic acidemia.

In a study performed in British Columbia between 1969 and 1996 attempting to estimate the incidence of IEM, it was difficult to establish a diagnosis due to the existence of few specialized centers for such diseases [17]. In our setting, we have also faced this difficulty, since there are not many specialized laboratories for IEM and the existing ones are located in the South and Southeast regions, which makes the submission of material from other Brazilian regions difficult.

The preponderance of neurological symptoms (64.4%) in our sample is similar to the described in the literature, with a series of 53 cases [18] demonstrating a preponderance of neurological symptoms in up to 85% of patients, followed by gastrointestinal changes in 58.5% of cases. Other studies have demonstrated this same pattern of clinical presentation in cases of IEM. However, our frequency of neurological symptoms was lower than the one observed by Calvo et al (2000), probably because our analysis was based on a database from an information service on IEM, while the work of Calvo et al (2000) was based on the analysis of cases with metabolic decompensation seen in a hospital emergency room.

In the same above mentioned study, of the 53 patients with IEM with metabolic decompensation seen in the emergency room, the diagnostic conclusion was: 34% mitochondrial disease, 24.5% organic aciduria, 13.2% aminoacidopathy, 9.4% urea cycle defect, 9.4% β -oxidation defect and 9.4% defect in carbohydrate metabolism¹⁰. The author faced difficulties in identifying the IEM, probably due to

the low individual frequency of such diseases and to the fact that signs and symptoms are unspecific [19,20].

We believe that SIEM, in addition to making information on IEM available to different medical specialties throughout all Brazilian regions, provides earlier diagnosis and management, which, even when it is not possible to revert the condition, in many situations avoids major sequelae for the patients. With the SIEM in operation, it is probable that an increasingly higher number of seriously ill children will receive more accurate diagnoses and more effective treatment. The SIEM also allows a national mapping of IEM diagnosed cases, the professionals involved with such diseases and services for diagnosis and treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS:

The authors would like to thank all professionals who collaborated on this work through consulting and participating in the Information Service on Inborn Errors of Metabolism, to our colleagues at the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre who were involved in and supportive of this project from the beginning and to the Canguru Institute, which provided logistical and financial support. SB, CS and RG have fellowships from CNPq-Brazil.

REFERENCES:

1. Carakushansky G: Doenças Genéticas em Pediatria. Seção VI Erros Inatos do Metabolismo, cap 14, 155-158. Editora Guanabara Koogan S.A, Rio de Janeiro, 2001.
2. Pámpols T, Arranz JÁ, Beriget M, Borja F, Briones P, et al: Errors congenits del metabolisme. *Pediat Catalana* 2000; (60): 61-70.
3. Burton BK: Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1-9.
4. Jardim LB, Ashton-Prolla P: Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para seu diagnóstico e manejo. *J Ped*, 1996; (72): 63-70.
5. Neto EC, Schulte J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhas C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP and Wolf B: Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004; (37): 295-299.

6. Cohn RM, Roth KS: Catastrophic diseases presenting in the newborn period. In: Metabolic disease: a guide to early recognition. Philadelphia: WB Saunders; 1983; 3-6.
7. Saudubray JM, Charpentier C: Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds: The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York, McGrawhill, 1995; 327-400.
8. Sanseverino MT: Avaliação de um protocolo para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas. Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – bioquímica, do Departamento de bioquímica da UFRGS; 1993.
9. Jardim L, Giugliani R: Erros Inatos do Metabolismo no Período Neonatal. Série Monografias 1998; (7): 153-183.
10. Pineda M, Vilaseca MA, Cardo E: Management of pediatric emergencies in intensive care. Care of the critically ill 1988; (14): 271-274.
11. Wajner M, Vargas CR, Burin M, Giugliani R, Coelho JC: Investigação de erros inatos do metabolismo. Revista HCPA 2001; (3): 343-360.
12. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R: Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. Eur J Pediatr 1997; (156): 650-654.
13. Sanseverino MT, Wajner M, Giugliani R: Application of a clinical and laboratorial protocol of investigation of inborn errors of metabolism among critically ill children. J Ped, 2000; 76 (5): 375-382.

14. Green A: Investigation of inborn errors of metabolism – an approach to diagnosis. *J Inherat Fed Clin Chem* 1991; (3):104-105.
15. Burlina AB, Bonafé L, Zachello F: Clinical and biochemical approach to the neonate with a suspected inborn error of amino acid and organic acid metabolism. *Sem Perinatol* 1999; (23):162-173.
16. Wajner M, Raymond K, Barschak A, et al: Detection of Organic Acidemias in Brazil. *Archives of Medical Research*, 2002; (33): 581-585.
17. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB: Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*, 2000; 105 (1): 1-6.
18. Calvo M, Artuch R, Macià E, Luaces C, Vilaseca A, Pou J, Pineda M: Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Ped Em Care* 2000;16(6): 405-408.
19. Barness LA, Tampa F: Analyzing signs and symptoms of metabolic diseases. *South Med J* 1996;(89): 163-66.
20. Waber L: Inborn errors of metabolism. *Pediatr Ann* 1990; (19):105-119.

Table I – Origin and cause of consultations

Variable	N	%
Origin of Consultations		
Southeast Region	154	41
South Region	131	34,8
Northeast Region	57	15,2
North Region	23	6,0
Central-West Region	7	2,0
Foreign countries	4	1,0
Consultant's Specialty		
Physicians		
Pediatricians/Neonatologists	127	33,8
Clinical Geneticists	88	23,4
Neuropediatricians/Neurologists	70	18,6
Gastroenterologists	22	5,9
Nutritionists	19	5,0
Endocrinologists	9	2,4
Biomedicals	12	3,2
Other medical specialists	21	5,6
Not reported	8	2,1
Cause of consultation		
Support for diagnosis	187	49,7
Support for diagnosis and initial management	127	33,8
Support for decision on management	43	11,5
Support for obtaining information, bibliography, etc	19	5,0
Σ	376	100

Table II – Characteristics of the sample

Variable	N	%
Family history of similar case		
Negative	275	77,0
Positive	67	18,8
Not provided	15	4,2
Gender of patients		
Female	186	52,1
Male	159	44,5
Not provided	12	3,4
Consanguinity between parents		
Negative	292	81,8
Positive	53	14,8
Not provided	12	3,4
Onset of symptoms		
Before 24 hours of life	57	15,2
1 day – 28 days	77	20,5
28 days – 1 year	111	29,5
1 year – 10 years	58	15,4
10 years – 20 years	5	1,3
> 20 years	2	0,5
Asymptomatic	42	11,2
Not provided	5	1,3
Not applicable	19	5,1
Diagnostic Situation		
Cases still on follow-up	184	48,9
Concluded Cases	192	51,1
Diagnosis of metabolic disorder	47	24,4
Diagnosis of other condition	63	32,8
Without diagnosis – complete investigation	53	27,6
Without diagnosis – incomplete investigation	4	2,1
Consultations not aiming diagnostic investigation	19	9,9
Lost Cases (no further contact after consultation)	6	3,2

Table III – Main signs and symptoms of cases that motivated consultation to SIEM

Signs and Symptoms	Total sample		Patients diagnosed with metabolic disease	
	n	%*	n	%*
Neurological				
Seizures	94	25.0	10	22.2
Abnormalities in muscle tonus	66	17.6	10	22.2
Delayed neuropsychomotor development	64	17.0	7	18.4
Irritability	28	7.5	5	11.1
Coma	11	2.9	2	4.4
Neurological regression	4	1.1	-	-
Micro/macrocephalia	8	2.2	3	6.6
Digestive				
Vomiting	38	10.1	6	13.3
Hepatomegaly	29	7.7	3	7.1
Splenomegaly	7	1.9	-	-
Abnormalities in liver function tests	1	0.3	-	-
Jaundice	29	7.7	3	7.1
Others				
Apnea	10	2.7	4	8.8
Tachypnea	12	3.2	1	2.2
Acidosis	19	5.1	2	5.1
Alkalosis	2	0.5	-	-
Hyperglycemia	1	0.3	-	-
Hypoglycemia	30	8.0	5	11.1
Cardiopathy	6	1.6	-	-
Abnormal scent	1	0.3	-	-
Number of patients	376		47	

Table IV - Diagnoses of metabolic disorders in the studied sample

Diseases	Number	Percentage
Organic Acidurias	13	27.7
Propionic Ac.	(2)	
Fumaric Ac.	(2)	
Methylmalonic Ac.	(2)	
Glutaric Ac.	(6)	
3-methylcrotonyl-glycinuria	(1)	
Amino acid disorders	13	27.7
Non-ketotic hyperglycinemia	(3)	
MSUD	(9)	
Tyrosinemia	(1)	
Urea Cycle Disorders	4	8.5
Disorders of Energy Metabolism	4	8.5
Defect of fatty acid oxidation	(1)	
PDH deficiency	(1)	
Mitochondrial disease	(2)	
Disorders of Carbohydrate Metabolism	4	8.5
Type I – A Glucogenosis	(2)	
Galactosemia	(1)	
Defect of Glutamate dehydrogenase	5	10.6
Lysosomal Disorders	(1)	
Tay Sachs	(1)	
Metachromatic Leukodystrophy	(1)	
Krabbe	(1)	
MPS VI	(1)	
Mucopolipidosis	2	4.3
Peroxisomal Disorders	(2)	
X-linked Adrenoleukodystrophy	1	2.1
Vitamin and Cofactor Disorders	(1)	
Def. 25- OH – calciferol	1	2.1
Others	(1)	
Alexander's Disease		
Σ	47	100

8. DISCUSSÃO

O Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) disponibiliza aos profissionais da saúde conhecimentos sobre doenças metabólicas, as quais são ainda restritas em nosso país. No Brasil ainda há poucos centros para diagnóstico e manejo dessas doenças genéticas, o que dificulta a identificação dos casos de EIM e seu tratamento. Assim, a existência de um serviço de informações, permite uma melhor compreensão da situação dos EIM em nosso país, auxiliando os profissionais no diagnóstico e manejo das diversas doenças metabólicas hereditárias. Na literatura, não foram encontrados serviços de informações similares operando no Brasil e na América Latina sendo esta, uma iniciativa pioneira.

Uma investigação prévia realizada em diferentes regiões no Brasil confirmou 70 diagnósticos metabólicos em 647 pacientes, correspondendo a uma frequência de 6,5%. Esses diagnósticos incluíam os vários grupos de EIM, mais da metade representando o grupo de doenças lisossômicas de depósito (59,8%). Outros grupos incluíam Aminoacidopatias (21,2%), Acidemias Orgânicas (5,7%) e Doenças do Metabolismo dos Carboidratos (4,9%). As doenças mais frequentemente diagnosticadas foram a Fenilcetonúria clássica (9,1%), Gangliosidose GM1 (9,1%), Mucopolisacaridoses tipo I (8,3%), Mucopolisacaridoses tipo VI (6,0%) e Leucodistrofia Metacromática (4,9%). No Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

(HCPA), onde há um laboratório de referência para EIM, as Doenças Lisossômicas lideram o número de diagnósticos (COELHO et al, 1997).

Em nosso trabalho encontramos uma maior prevalência de Acidemias Orgânicas (27,7%) e Aminoacidopatias (27,7%). Dos 376 casos, em 47 (24,4%) foi confirmada uma doença metabólica, incluindo acidemias orgânicas (27,7%), aminoacidopatias (27,7%), doenças lisossômicas (10,6%), defeitos do ciclo da uréia (8,5%), defeitos no metabolismo energético (8,5%), defeitos no metabolismo dos carboidratos (8,5%), defeitos no metabolismo peroxissomal (4,3%), defeitos nas vitaminas e cofatores (2,1%) e outras (2,1%). A elevada freqüência de DLD diagnosticadas no SGM é decorrente, possivelmente, do fato deste laboratório ser referência para estas patologias, e também pelo fato da suspeita ser mais fácil, já que a maioria das DLD envolve dismorfias.

Em outro estudo realizado no HCPA com 1926 pacientes, 93 (4,8%) dos casos tiveram diagnóstico de algum tipo de acidemia orgânica (WAJNER et al, 2002). Praticamente 1 para cada 20 pacientes suspeitos, encaminhados e testados, era portador de uma acidemia orgânica. Na maioria desses pacientes, a terapia resultou em rápida melhora dos sintomas devido às medidas tomadas após o diagnóstico correto. O diagnóstico precoce permitiu a instituição de um tratamento dietético/vitamínico, com a utilização de leites especiais disponíveis comercialmente. No nosso estudo, dos 47 casos com diagnósticos de EIM, 13 (27,7%) apresentaram uma acidemia orgânica. Esses resultados indicam a importância de diagnosticar acidemias orgânicas *in loco* mesmo em países em

desenvolvimento e, particularmente, em pacientes gravemente enfermos (WAJNER et al, 2001).

Em um estudo conduzido pelo Chamoles et al (1994) realizado na Argentina foi achada uma freqüência de EIM de 6,25% dentre 14.928 pacientes de alto risco de anormalidades metabólicas (COELHO et al, 1997). A prevalência de EIM na população européia revela que aminoacidopatias e acidemias orgânicas são as mais freqüentes doenças nesse grupo (HOFFMANN, 1994), dados semelhantes aos que foram obtidos na análise do SIEM.

Um estudo realizado em British Columbia (Canadá) entre 1969-1996 com o objetivo de estimar a incidência dos EIM, revelou dificuldades no diagnóstico devido à existência de poucos centros especializados para estas doenças (DEREK et al., 2000). Em nosso meio, também encontramos esta dificuldade, pois não há muitos laboratórios especializados em EIM, sendo estes essencialmente localizados nas regiões sul e sudeste e Distrito Federal, o que dificulta o envio de material para análise a partir de outras regiões brasileiras.

Um estudo retrospectivo realizado por Calvo et al (2000) no Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic, Barcelona, com uma série de 53 casos, demonstrou uma preponderância de sintomatologia neurológica em até 85% dos pacientes, seguidos por alterações gastro-intestinais em 58,5% dos casos. Em nossa amostra, a preponderância de sintomas neurológicos foi de 73,3%. Essa freqüência foi menor do que a observada por Calvo et al (2000) provavelmente

pelo fato de nossa análise ser baseada em um banco de dados de um serviço de informações sobre EIM, enquanto que o trabalho de Calvo et al (2000) foi baseado na análise de casos atendidos na emergência hospitalar por descompensação metabólica. No mesmo estudo, dos 53 pacientes com EIM atendidos na emergência com descompensação metabólica, a conclusão diagnóstica foi: 34% doença mitocondrial, 24,5% acidúrias orgânicas, 13,2% aminoacidopatias, 9,4% defeitos do ciclo da uréia, 9,4% defeitos da β -oxidação e 9,4% defeitos dos carboidratos. O autor encontrou dificuldade na identificação dos EIM, provavelmente devido à baixa freqüência individual das doenças e ao fato dos sinais e sintomas serem inespecíficos (BARNES & TAMPA, 1996; WABER, 1990).

O diagnóstico de um EIM depende principalmente da suspeita clínica e da adequada solicitação e realização dos exames complementares. Diversos trabalhos têm apontado as principais características clínicas e laboratoriais que levam a suspeita de um EIM em crianças com quadros agudos, bem como a melhor maneira de investigá-los (COELHO et al, 1997; SANSEVERINO et al, 2000; GREEN, 1991). Mesmo quando um tratamento não está disponível, a identificação de um EIM é importante para o aconselhamento genético e para tornar possível o diagnóstico pré-natal em uma futura gestação (BURLINA et al, 1999).

Os pediatras e neonatologistas foram os profissionais que mais realizaram contatos com o SIEM, totalizando 33,8% dos casos recebidos no nosso serviço.

Os geneticistas clínicos (23,4%), neuropediatras e neurologistas (18,7%), também formaram uma grande parte da clientela do SIEM. Entretanto, pudemos perceber que há uma grande necessidade de ampliar o conhecimento destes profissionais sobre estas patologias.

9. CONCLUSÕES

Considerando os objetivos a priori estabelecidos, as conclusões foram as seguintes:

1) Quanto à procedência das consultas:

As regiões sul e sudeste apresentaram uma maior procura pelo serviço, fato possivelmente explicado pela presença de diversos serviços de EIM nessas regiões e também porque no Rio Grande do Sul encontra-se um laboratório de referência nacional para EIM e é onde está localizado o SIEM.

2) Quanto aos profissionais que consultam o serviço:

Os pediatras e neonatologistas foram os profissionais que mais procuraram o SIEM, o que está de acordo com a elevada frequência relativa de EIM em pacientes pediátricos, em função da precocidade das manifestações dessas doenças.

3) Quanto às principais características clínicas e laboratoriais dos casos que geraram uma consulta ao SIEM:

73,1% dos casos não apresentavam história familiar para doenças genéticas;

65,2% dos pacientes apresentaram sintomas até 12 meses e em 24,4% dos casos do SIEM foi confirmado um distúrbio metabólico.

Apesar de não termos encontrado diferença estatisticamente significativa para a presença de consangüinidade entre os pais ($p=0,065$), foi observada uma tendência a um aumento do risco para esta variável.

Em relação aos sintomas: houve predomínio dos sintomas neurológicos, sendo convulsões (25,0%), alterações do tônus (17,6%) e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (17%) os problemas mais freqüentemente relatados.

4) Quanto às freqüências relativas dos casos que tiveram um diagnóstico de

EIM:

Foi observada uma maior freqüência de distúrbios do metabolismo dos aminoácidos e ácidos orgânicos, o que está de acordo com a literatura.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acreditamos que o SIEM, além de disponibilizar informações sobre EIM para diversas especialidades médicas em todas regiões do Brasil, proporciona um diagnóstico e manejo mais precoces que, em muitas situações, evita maiores seqüelas nos pacientes ou proporciona a reversão do quadro metabólico. Com o SIEM em atividade, é provável que um número cada vez maior de crianças gravemente enfermas recebam diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes. O SIEM também permite um mapeamento nacional dos casos com diagnóstico de EIM, dos profissionais envolvidos com estas doenças e dos serviços de diagnóstico e tratamento.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics. Serving the family from birth of the medical home. Newborn screening: a blue print for the future. A call for a national agenda on state newborn screening programs. *Pediatrics* 2000; 106: 389-427.

Barness LA, Tampa F. Analyzing signs and symptoms of metabolic diseases. *South Med J* 1996; 89:163-66.

Beaudeut, AL; Scriver, CR; Sly, WS; et al. Biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes. In: Scriver, CR; Beaudeut, AL; Sly, WS; et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7^a ed. New York, MacGraw-Hill, 1995; 261-276.

Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998; 102 (6): 1-9.

Burlina AB, Bonafé L, Zachello F. Clinical and biochemical approach to the neonate with a suspected inborn error of amino acid and organic acid metabolism. *Sem Perinatol* 1999; 23:162-73.

Calvo M, Artuch R, Macià E, Luaces C, Vilaseca A, Pou J, Pineda M. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Ped Em Care* 2000;16(6):405-408.

Chalmers RA, Purkiss P, Watts RWE, Lawson AM. Screening for organic acidurias and amino acidopathies in newborns and children. *J Inher Metab Dis* 1980; 3:27-9.

Clarke, JTR. *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Cambridge: Cambridge University Press 1996;. 1-18.

Clarke, JTR. *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Cambridge: Cambridge University Press 1999; 1-18.

Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10.000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156:650-4.

Cohn RM, Roth KS. Catastrophic diseases presenting in the newborn period. In: *Metabolic disease: a guide to early recognition*. Philadelphia: WB Saunders 1983; 3-6.

Danks, DM. Inborn Errors of Metabolism – A Review of Some General Concepts. *Aust. N.Z. Med* 1981; 11:309-320.

Derek A. Applegarth, Jennifer R. Toone, R. Brian Lowry. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105 (1): 1-6.

Duran M, Dorlan L, Wadman S, Berger R. Group tests for selective screening of inborn errors of metabolism. *Eur J Ped* 1994; 153 (1): 27-32.

Fernandes J, Saudubray JM, Ogier (2000). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3rd ed. Berlin: Springer Verlag.

Giugliani, R. Erros Inatos do Metabolismo: uma visão panorâmica. *Ped. Mod.* 1988; 23(1):29-39.

Giugliani, R. Erros Inatos do Metabolismo no Período Neonatal, capítulo 58. In: Miura E, Procianoy R. *Neonatologia. Princípios e Prática*, 2^a ed. Porto Alegre, Artes Médicas 1997; 254-267.

Green A. Investigation of inborn errors of metabolism – an approach to diagnosis. *J Internat Fed Clin Chem* 1991; 3:104-5.

Harper PS. *Practical Genetic Counselling*, 3rd ed. Londres: Ed. Wright; 1988.

Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism – past, present and future. *Eur J Pediatr* 1994; 153:S2-S8.

Hoffmann G. Organic acid analysis. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic disease. 1st ed. London:Chapman and Hall 1996; 31-49.

Jardim LB, Ashton-Prolla. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para seu diagnóstico e manejo. J Pediatr (Rio J.) 1996; 72:63-70.

Jardim LB, Giugliani R. Erros Inatos do Metabolismo no Período Neonatal. Série Monografias 1998; 7: 153-183.

Jimenez-Sanches G, Childs B, Valle D. The Effect of Mendelian Disease on Human Health. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2000; 167-174.

Karan SM, Schwartz IV, Giugliani R. Introdução e Aspectos Clínicos. In: Carakushansky G, editor. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001; 155-158.

Kure S, Hou DC, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fji K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. J Pediatr 1999; 135 (3): 375-378.

Leonard JV, Morris AAM. Inborn of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356:583-587.

Martins AM, Micheletti C, Almeida V, Frangipani B. Erros Inatos do Metabolismo – Abordagem Clínica. São Paulo, 2ª ed, 2003, 3-34.

Milunsky A, Milunsky J. Genetic Counseling: Preconception, Prenatal, and Perinatal. In: Milunsky A, editor. *Genetic Disorders and The Fetus*. 4th ed. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press 1998; 1-52.

Murray RK. Biochemistry of disease. In: Murray, RK; Granner, DK; Mayes, PA; et al., eds. *Harper's Biochemistry*. 23^a ed. Lange Medical Publications, East Norwalk 1993; 729-738.

Neto EC, Schult J, Rubim R, Lewis E, DeMari J, Castilhos C, Brites A, Giugliani R, Jensen KP, Wolf B. Newborn screening for biotinidase deficiency in Brazil: biochemical and molecular characterizations. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (3): 295-299.

Oliveira A, Santos A, Martins AM, Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Rev Paul Med*; 2001; 119(5):160-164.

Pàmpols T, Arranz JÁ, Beriget M, Borja F, Briones P, et al. Errors congenits del metabolisme. *Pediatr Catalana* 2000; 60:S61-70.

Pàmpols T, Maya A. Diagnóstico prenatal y detección sistemática neonatal de las enfermedades congénitas del metabolismo. In: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 2001; 15-28.

Penchaszadeh VB, Christianson AC, Giugliani R, Boulyjenkow V, Kautz M. Services for the prevention and management of genetic disorders and birth deffects in developing countries. *Community Genet* 2000; 2: 196-201.

Ponzzone A, Guardamagna O, Ferraris S, Ferrero G, Dianzani I, Cotton GH. Tetrahydrobiopterine loading test in hiperphenylalaninemia. *Pediatr Resech* 1991; 30; 435-438.

Rebage Moises V, López Pisón J, Baldellou Vázquez A. Errores congénitos del metabolismo em el período neonatal. In: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Editora Ergon 2001; 53-66.

Sanjurjo P, Aquino L. Nutrición y errores innatos del metabolismo. In: *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*, 2001; 102-110.

Sanseverino MT(1993). Avaliação de um protocolo para o diagnóstico de erros inatos do metabolismo em crianças agudamente enfermas. Dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas – bioquímica, do Departamento de bioquímica da UFRGS.

Sanseverino MT, Wajner M, Giugliani R. Application of a clinical and laboratorial protocol of investigation of inborn errors of metabolism among critically ill children. *J Pediatría* 2000; 76 (5): 375-382.

Sanseverino MT, Kessler RG, Burin MG, Stein NR, Herman RF, Matte U, Barrios PM, Magalhães JA. Diagnóstico pré-natal: avanços e perspectivas. *Rev HCPA* 2001; 3: 301-316.

Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York, McGrawhill, 1995; 327-400.

Schwartz IV, Matte U, Leistner S, Giugliani R (2001). Mucopolissacaridose. In: Carakushansky G, editor. *Doenças genéticas em pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2001; 180-185.

Scriver, CR. Alkaptonuria: Such a long journey. *Nature Genetics*, 1996; 14: 5-6.

Souza CFM, Cecchin CR, Maegawa GHB, Zandoná D, Pires R (2001)). Estratégias de tratamento para os erros inatos do metabolismo. Rev. HCPA 2001; 21(3): 387-396.

Souza CFM, Giugliani R. Doenças Mitocondriais. In: Carakushansky G, editor. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001; 189-195.

Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. Rev. Ciência & Saúde Coletiva 2002; 7(1): 129-137.

Waber L. Inborn errors of metabolism. *Pediatr Ann* 1990; 19: 105-119.

Wappner RS. Biochemical diagnosis of genetic diseases. *Pediatr Ann*. 1993; 22(5): 282-297.

Wajner M, Barschak A, Luft AP, Pires R, Grillo E, Lohr A, Funayama C, Sanseverino MT, Giugliani R, Vargas C. Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil. *Jornal de Pediatria* 2001; 77(5): 401-406.

Wajner M, Vargas C, Burin M, Giugliani R, Coelho J. Investigação de erros inatos do metabolismo. Rev. HCPA 2001; 3: 343-360.

Wajner M, Raymond K, Barschak A, et al. Detection of Organic Acidemias in Brazil. *Archives of Medical Research* 2002; 33: 581-585.

Walter JH, Wraith JE. Treatment: Present Status and New Trends. In: Fernandes J, Saudubray JM Van den Berghe G, editor. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. 3th ed. Springer, 2000; 75-84.

<http://www.ctn.com.br>. Último acesso: 20 de janeiro de 2005.

Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatrics*. 2nd ed. Schattauer: Ed German Milupa, 2004.

12. ANEXOS

SERVIÇO DE INFORMAÇÕES SOBRE ERROS INATOS DO METABOLISMO
FICHA DE REGISTRO DE DADOS

número: _____ data da consulta inicial: / / responsável: _____

A) DADOS DO CONSULENTE:

1) Nome completo do consulente:

2) Atividade do consulente:

() médico Especialidade: _____
() outro Especialidade: _____

3) Origem da consulta:

() consultório () hospital () outros: _____

4) Endereço completo:

Rua/Av: _____ No: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Estado: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Celular: _____ Fax _____ e-mail: _____

5) Como ficou sabendo do Serviço?

() pelo SGM () por um colega () Jornal, revista, televisão
() já havia consultado o 0800 anteriormente através do paciente nº _____

6) Consangüinidade: () SIM () NÃO () Perdido

7) Heredograma:

8) Principais exames laboratoriais

Glicose:

Eletrólitos:

Gasometria:

Amônia:

Lactato:

Aminoácidos

Ácidos orgânicos:

Hematologia

Provas de função hepática:

Provas de função renal:

Hormônios:

Carnitinas:

Outros:

9) Exames de imagem e função:

TCC:

RNM:

EEG:

ENMG:

OUTROS:

10) Dieta: () usual para idade () modificada: _____
 () inadequada

11) Medicamentos:

12) Quadro objetivo de sinais e sintomas:

SINAL E SINTOMA	PRESENTE	AUSENTE	INFORMAÇÃO NÃO DISPONÍVEL
Coma			
Hipotonia			
Convulsões			
Retardo de DNPM			
Regressão neurológica			
Recusa alimentar			
Vômitos			
Apnéia			
Taquipnéia			
Acidose metabólica			
Alcalose metabólica			
Hipoglicemia			
Hiperglicemia			
Hepatomegalia			
Esplenomegalia			
Icterícia			
Alteração da FH			
Odor anormal			
Dismorfias			
Macrocefalia			
Microcefalia			
Consangüinidade			
Cardiopatia			

13) Encaminhamento proposto:

a) Sugerir hipóteses diagnósticas baseando-se na informação fornecida pelo médico consultor: NÃO SIM, quais:

b) Sugerir exames diagnósticos ou para acompanhamento: NÃO SIM, quais:

d) Sugerir alterações na dieta do paciente: NÃO SIM

e) Sugerir outras medidas de manejo emergencial: NÃO SIM

f) Outros:

DATA: / /

ASSINATURA:

**14) RESULTADOS DE EXAMES, INFORMAÇÕES SOBRE EVOLUÇÃO, DADOS
COMPLEMENTARES**

DATA	INFORMAÇÃO

15) CONCLUSÃO:

16) DESFECHO: óbito em seguimento/alta