



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



1º Consultoria Acadêmica – Disciplina: Bioquímica Metabólica
Bolsista: Carolaine Amaral de Andrade Melo - Graduada do 3º período
Orientador: Prof. Dr. Cícero Francisco Bezerra Felipe

GALACTOSEMIA

1. Introdução

A galactosemia é uma doença autossômica recessiva, ocasionada pela deficiência de qualquer enzima da via de degradação da galactose no organismo e é caracterizada pelo aumento da concentração plasmática de intermediários do metabolismo da galactose (BRASIL, 2015, 2018). A galactose é um monossacáideo obtido principalmente pela alimentação, mediante o consumo de leite e derivados; uma quantidade significativa desse açúcar também pode ser encontrada em algumas frutas como figo, caqui, uvas, tomate, laranja lima e mamão (CAMPANHOLI, 2014).

Os sintomas da doença variam de acordo com a enzima defeituosa, porém a forma mais grave e comum é observada na deficiência da galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT), característica da galactosemia clássica. Durante as primeiras semanas de vida do portador da deficiência são observados vômitos, diarreia, perda de peso, icterícia, hepatomegalia e ascite; caso a doença não seja diagnosticada a tempo e o consumo de galactose não seja interrompido, o quadro pode evoluir para cirrose, insuficiência hepática ou até risco de morte por sepse fulminante relacionada à bactéria *Escherichia coli*. No mais, o acúmulo de metabólitos da galactose pode causar retardo mental grave e catarata (BRASIL, 2018).

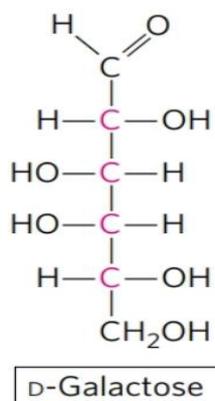
Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência da doença em Nova York (Estados Unidos) e na Colúmbia Britânica (Canadá) é de 1: 35.000 nascimentos; na Ásia a frequência é de 1:100.000 e na África do Sul de 1:14.400 neonatos. No Brasil, a frequência aproximada é de 1:20.000 com base em um estudo piloto desenvolvido no estado de São Paulo, cuja amostra representou 10% do total de nascidos vivos

em 2006. A alta incidência no país é atribuída à miscigenação da população brasileira com a afrodescendente (CAMELO JUNIOR et al., 2011)

2. Galactose

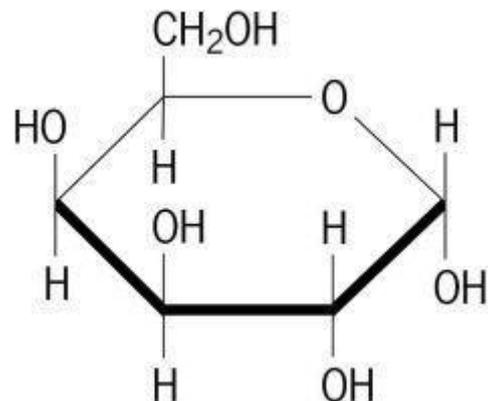
A galactose (Figura 1) é uma aldohexose de fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$. Esse açúcar, na natureza, é encontrado como estereoisômero D (D-galactose) o qual, em meio aquoso, assume uma estrutura anomérica ou cíclica (Figura 2) (NELSON; COX, 2014); a formação do dissacarídeo lactose ocorre através de uma reação de condensação que une, por meio de uma ligação glicosídica do tipo β , o carbono 1 da galactose e o carbono 4 da glicose (figura 3).

Figura 1- Fórmula estrutural da galactose



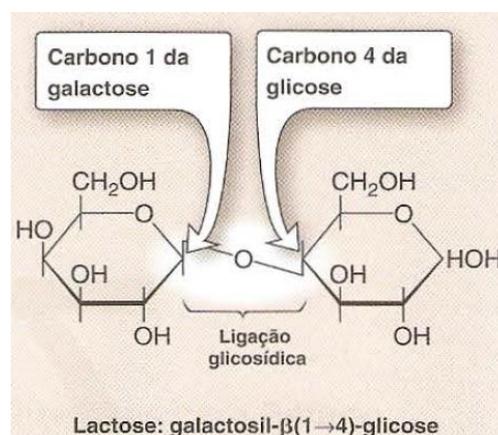
Fonte: NELSON; COX, 2014.

Figura 2 - Estrutura cíclica da galactose



Fonte: Alibaba.com

Figura 3 - Estrutura da lactose

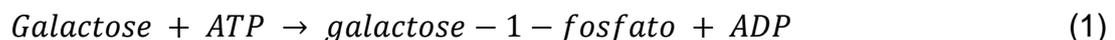


Fonte: CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006.

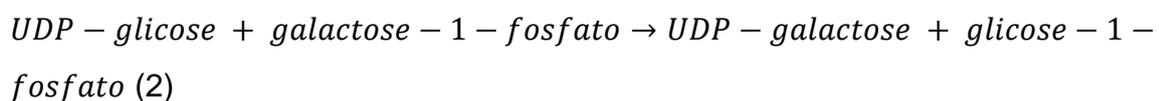
3. Metabolismo da galactose

No intestino delgado ocorre a hidrólise da molécula lactose por uma dissacaridase presente no lúmen intestinal, a lactase. Os produtos da ação desta enzima são a glicose e a galactose, os quais são absorvidos e, na corrente sanguínea, são transportados inicialmente para o fígado por meio do sistema porta hepático (DENG et al., 2015).

No fígado, a glicose pode ser utilizada para geração de ATP através da via glicolítica (glicólise) ou ser armazenada na forma de glicogênio (polímero ramificado de glicose), a depender das demandas do tecido. A galactose, no entanto, passa por um processo metabólico que visa a sua conversão na molécula de glicose-6-fosfato, um intermediário comum de algumas vias bioquímicas relacionadas ao metabolismo da glicose (GARCIA, 2015). De acordo com Nelson e Cox (2014), o metabolismo da galactose envolve três enzimas: galactocinase, galactose-1-fosfato uridil transferase e UDP-glicose-4-epimerase. A galactocinase é uma enzima que possui o magnésio como cofator (Mg^{2+}) e utiliza ATP para fosforilar a D-galactose no carbono C-1, liberando galactose-1-fosfato e ADP (difosfato de adenosina) conforme a equação 1:

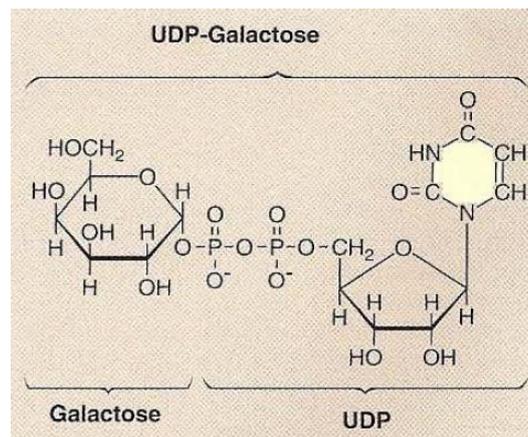


Em seguida, a galactose-1-fosfato é convertida em glicose-1-fosfato por um mecanismo que envolve o nucleotídeo UDP (difosfato de uridina), o qual atua como um transportador de hexose. A enzima GALT catalisa a substituição da molécula de glicose pela de galactose no UDP, liberando glicose-1-fosfato. O balanço da etapa é mostrado na equação 2:



Na reação, o UMP (monofosfato de uridina) é removido da molécula de UDP-glicose e se liga à galactose-1-fosfato, resultando em UDP-galactose - mostrada na Figura 4. A UDP-galactose é utilizada pelo organismo como doadora de galactose para vias anabólicas como: síntese de lactose, glicoproteínas, glicolípidos e glicosaminoglicanos (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

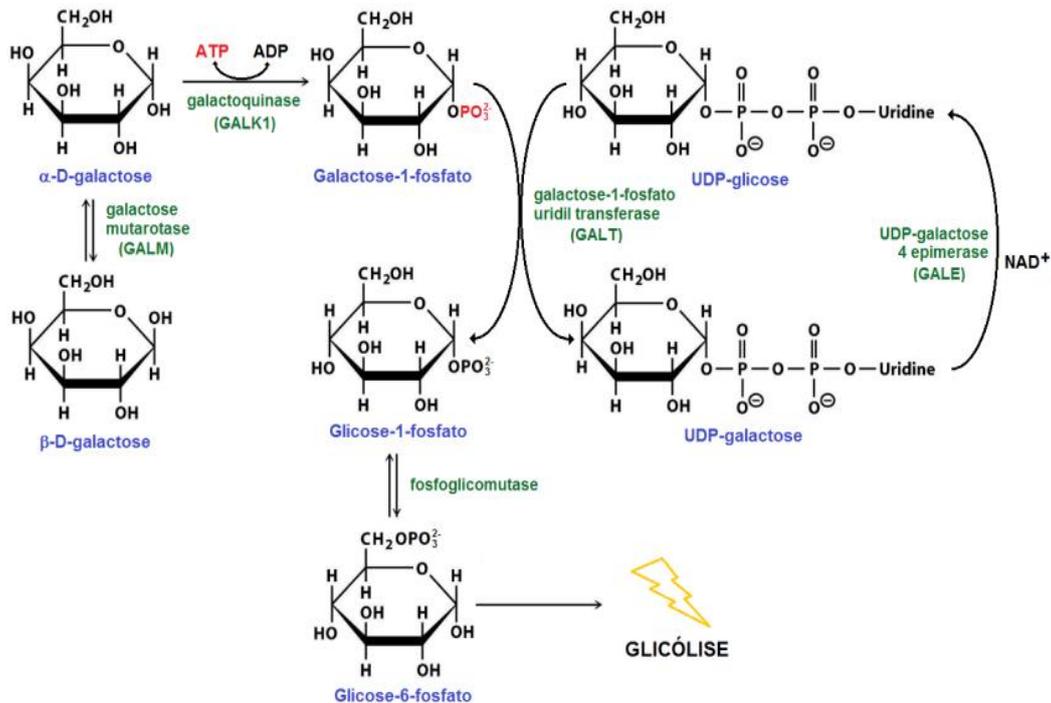
Figura 4 - Estrutura da UDP-galactose



Fonte: CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006.

A última parte no metabolismo da galactose envolve a enzima UDP- glicose-4-epimerase que transforma a UDP-galactose em UDP-glicose. Sabe-se que a diferença entre a galactose e a glicose é a posição do grupo hidroxila no carbono 4 e, portanto, é possível a interconversão por meio de duas etapas: (1) oxidação do grupo hidroxila em C-4 e (2) redução do grupo carbonila então formado. Cabe destacar que a coenzima NAD atua como doador de elétrons nas duas reações. O esquema do metabolismo da galactose é apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Via de metabolismo da galactose



Fonte: GARCIA, 2015.

4. Fisiopatologia

Na galactosemia clássica a deficiência de GALT provoca o acúmulo do seu substrato, a galactose-1-fosfato e, conseqüentemente, a inibição da enzima galactocinase, o que resulta no aumento de galactose livre. Esse fator associado à ingestão continuada do leite estimula rotas secundárias de redução (pela enzima aldose redutase dependente de NADPH) ou de oxidação (pela enzima galactose desidrogenase dependente de NADH) desse monossacarídeo a galactitol ou galactonato, respectivamente. Relata-se que essas substâncias podem causar danos a subpopulações de neurônios, como as células de Purkinje, ou à substância branca. Ademais, a galactose livre é relacionada à hepatotoxicidade (RIDEL et al., 2005; CASTRO et al., 2016).

O galactitol também é associado ao desenvolvimento de catarata devido ao seu potencial hiperosmótico, o que leva ao inchaço das células do cristalino (lente do olho). Além disso, a alta produção de galactitol consome o NADPH disponível na célula, o qual é necessário para a atividade da enzima glutationa redutase, cuja função é sintetizar compostos antioxidantes. Esse panorama favorece o estresse oxidativo que danifica diversos tecidos e causa morte celular (COELHO et al., 2017).

5. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da deficiência no metabolismo da galactose é baseado na análise da concentração de galactose-1-fosfato nos eritrócitos e da redução eritrocitária da atividade da enzima galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT). Na galactosemia clássica, a quantidade de galactose-1-fosfato detectada no plasma é superior a 10 mg/ dL de sangue (BERRY, 2017).

Diversos métodos analíticos podem ser empregados para medição da atividade da GALT, dentre os quais a detecção espectrofotométrica de NADH ou NADPH. Nesse método, a galactose-1-fosfato é desfosforilada (pela fosfatase alcalina), o que libera galactose livre; esta é em seguida oxidada pela galactose-desidrogenase na presença de NAD⁺ ou NADP⁺, produzindo NADH ou NADPH. Outra possibilidade metodológica consiste na marcação da galactose-1-fosfato com C¹⁴, a qual é incubada com UDP-glicose e o hemolisado do paciente. Nesse procedimento, a ¹⁴C-UDP-galactose formada é diretamente proporcional à atividade da enzima GALT (PASQUALI; YU; COFFEE, 2018).

O tratamento para galactosemia clássica é a restrição alimentar de leite e derivados de modo vitalício, pois a dose segura de galactose ingerida de modo a não causar toxicidade aos órgãos não é conhecida. Supõe-se que a quantidade não deve ultrapassar 125 mg por dia, porém a média de ingestão diária de galactose em adultos saudáveis é de 6.500 mg. Na dieta restritiva de galactose os níveis desse monossacarídeo no organismo são de aproximadamente 40 mg por dia - devido à produção endógena (BALDELLOU; BRIONES; RUIZ, 2000).

Conclusão

A galactosemia clássica é uma doença genética de caráter autossômico recessivo, causada pela deficiência da enzima GALT presente no metabolismo da galactose. Se não diagnosticada de forma precoce, pode provocar danos neurológicos, hepáticos e oftalmológicos, assim como a morte do recém-nascido. O diagnóstico se dá por meio da avaliação clínica, seguida de exames laboratoriais que avaliam a concentração de metabólitos da galactose no plasma e o tratamento

envolve, basicamente, a restrição do consumo de alimentos que contenham a galactose em sua composição.

Referências

BALDELLOU, A.; BRIONES, P.; RUIZ, M. Protocolo para el diagnóstico y el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo de la galactosa. **An Esp Pediatr**, v. 53, p. 1-9, 2000.

BERRY, G. T. Classic galactosemia and clinical variant galactosemia. In: **GeneReviews®[Internet]**. University of Washington, Seattle, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/>. Acesso em: 17 jun 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Alerta 1596**. Brasília, 2015. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/39055/7666499_312361.pdf. Acesso em: 06 jun 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Triagem neonatal para galactosemia**. Brasília, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Galactosemia_DeteccaoGalactosemia.pdf. Acesso em: 06 jun 2020.

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

CAMPANHOLI, D. R. R. **Oxidação da galactose utilizando ¹³C em crianças saudáveis e galactosêmicas**. 2014. 80 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

CASTRO, M. B. et al. Evidence of oxidative stress in brain and liver of young rats submitted to experimental galactosemia. **Metabolic brain disease**, v. 31, n. 6, p. 1381-1390, 2016.

CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A.; FERRIER, D. R. **Bioquímica Ilustrada**. 3ª Edição, Porto Alegre: Artmed, 2006.

COELHO, A. I. et al. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 40, n. 3, p. 325-342, 2017.

DENG, Y. et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 8020-8035, 2015.

GARCIA, D. F. **Análise do Perfil Genotípico de Pacientes com Galactosemia Clássica e Estudo da Relação do Genótipo com o Fenótipo**. 2015.119 f. Tese (Doutorado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2015.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6ª Edição, Porto Alegre: Artmed, 2014.

PASQUALI, M.; YU, C.; COFFEE, B. Laboratory diagnosis of galactosemia: a technical standard and guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). **Genetics in Medicine**, v. 20, n. 1, p. 3-11, 2018.

RIDEL, K. R.; LESLIE, N. D.; GILBERT, D. L. An updated review of the long-term neurological effects of galactosemia. **Pediatric neurology**, v. 33, n. 3, p. 153-161, 2005.