

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO
NO BRASIL: UM PANORAMA DAS DUAS
ÚLTIMAS DÉCADAS**

SILVANI HERBER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

PORTO ALEGRE, BRASIL

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO NO BRASIL:
UM PANORAMA DAS DUAS ÚLTIMAS DÉCADAS**

SILVANI HERBER

Orientadora: Lavínia Schüler-Faccini

Co-orientador: Carolina Fischinger Moura de Souza

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação da Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

26/ março/2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Terry Gerardus Johannes Derks
UMCG - University Medical Center Groningen - Holanda

Prof. Dr. Roberto Giugliani
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Maria Teresa Vieira Sanseverino
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

CIP - Catalogação na Publicação

Herber, Silvani
CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DA URINA
DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM CENTROS DE
REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL / Silvani Herber. --
2012.
87 f.

Orientadora: Lavínia Schüller-Faccini.
Coorientadora: Carolina Fischinger Moura de Souza.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Doença da Urina do Xarope do Bordo. 2. Erros
Inatos do Metabolismo. 3. Diagnóstico. I. Schüller-
Faccini, Lavínia, orient. II. Fischinger Moura de
Souza, Carolina, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por tudo que
fizeram por mim.
Ao meu namorado Pablo pelo
amor e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Professora Lavínia Schüler-Faccini pela oportunidade e confiança.

A minha co-orientadora Carolina Fischinger Moura de Souza pelo aprendizado ao longo dos últimos seis anos e pela amizade.

A Professora Ida Vanessa Doerdelein Schwartz por toda a ajuda na realização deste trabalho e por dar continuidade a este projeto.

Ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela oportunidade e a todas as pessoas que contribuíram para realização deste trabalho.

A Tatiéle Nalin por todo o apoio ao longo do trabalho.

A bolsista Ana Carolina pelo auxílio na coleta de dados.

Aos meus pais, minhas irmãs e a Karine por sempre terem acreditado em mim.

A Lorena por todo o apoio e carinho.

Aos meus amigos pela amizade, companheirismo e compreensão. Em especial, ao André Anjos, Fernanda Vianna e Ana Paula Vanz.

A todos os profissionais da saúde que colaboraram com o estudo, em especial, a
Mara Lúcia Santos, Dra. Erlane Ribeiro, Dra. Clarissa Bueno, Dr. Eugênio Grillo, Dr.
Fernando Kok, Dra. Elke Miranda, Dra. Eugênia Valadares, Dr. Hélio Rocha, Dr.
Luciano da Silva, Dr. Luiz Roberto da Silva, Dra. Maria Angelica Lima, Dra. Gisele
Luzzi, Dr. Carlos Steiner, Dr. Emerson Santana, Dr. José Albino da Paz, Dr André
Barbosa, Dra. Raquel Boy, Dra. Regina Célia Duarte e Dra. Vânia Prazeres.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Pessoa de Nível Superior (CAPES) pelo
apoio financeiro.

A UFRGS, pelo conhecimento proporcionado.

RESUMO

Introdução: A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é um Erro Inato do Metabolismo (EIM), causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada (CACR). O programa público brasileiro de triagem neonatal não inclui o diagnóstico e o tratamento da DXB. **Objetivo:** Caracterizar aspectos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento de pacientes brasileiros com DXB. **Metodologia:** Estudo retrospectivo. Os pacientes foram identificados a partir dos registros de laboratório considerado referência nacional para o diagnóstico de DXB, e de contato com demais serviços nacionais de referência em genética médica. O diagnóstico foi realizado entre 1992-2011. Os dados analisados foram obtidos a partir da revisão de prontuários. **Resultados:** Oitenta e três pacientes, oriundos de 75 famílias, foram incluídos no estudo (mediana de idade= 3 anos; IQ25-75= 0,57-7). A mediana da idade de início dos sintomas foi de 10 dias (IQ= 5-30), enquanto que a mediana da idade ao diagnóstico foi de 60 dias (IQ= 29-240, $p= 0,001$). Apenas três (3,6%) pacientes foram diagnosticados antes de desenvolverem manifestações clínicas. A comparação entre os pacientes com ($n=12$) e sem ($n=71$) diagnóstico precoce mostrou que o mesmo associa-se com a presença de história familiar positiva e diminuição da prevalência de manifestações clínicas ao diagnóstico, mas não com melhor resultado; além disso, a maioria desses diagnósticos foi realizada entre 2002-2011 ($n= 10/12$). Considerando a amostra total, 98,8% dos pacientes apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. **Conclusão:** Os pacientes com DXB são diagnosticados tardiamente no Brasil, de forma que as complicações associadas a esta condição não são prevenidas. Entretanto, existem indícios de que está havendo um melhora gradual desse panorama desde a última década. Os nossos dados indicam que o diagnóstico precoce dessa condição, mesmo que em fase sintomática, associa-se a um melhor prognóstico do paciente. Sugere-se a elaboração de políticas públicas específicas para doenças raras no país.

Palavras chave: Doença da Urina do Xarope do Bordo, DXB, Erros Inatos do Metabolismo, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Maple syrup urine disease (MSUD) is an Inborn Errors of Metabolism, is caused by a deficiency in activity of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex. The Brazilian neonatal screening program does not include the diagnosis and treatment of MSUD. **Objective:** To draw a profile of aspects related to the diagnosis and treatment of Brazilian patients who received. **Methods:** In this retrospective study, patients were identified through a search of records from a national reference laboratory for the diagnosis of MSUD and through contact with other medical genetics services across Brazil. A diagnosis of MSUD between 1992 and 2011. Data were collected by means of a chart review. **Results:** Eighty-three patients from 75 families were enrolled in the study (median age 3 years; interquartile range, 0.57–7). Median age at onset of symptoms was 10 days (IQR 5–30), whereas median age at diagnosis was 60 days (IQR 29–240, $p=0.001$). Only three (3.6%) patients were diagnosed before the onset of clinical manifestations. A comparison between patients with ($n=12$) and without ($n=71$) an early diagnosis show that early diagnosis is associated with the presence of positive familial history and decreased prevalence of clinical manifestations at the time of diagnosis, but not with a better outcome. Overall, 98.8% of patients have some psychomotor or neurodevelopmental delay. **Conclusion:** In Brazil, patients with MSUD receive a late diagnosis and show neurological compromise and poor survival even with an early diagnosis. We suggest that specific public policies for rare diseases should be developed and implemented in the country.

Keywords: Maple syrup urine disease, MSUD, inborn errors of metabolism, diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Figura 1. Rota metabólica dos AACR.....	18
Figura 2. Algoritmo de seleção amostral.....	40

ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1. Sample selection algorithm	52
Figure 2. Number and trendline of MSUD diagnoses in Brazil (1992-2011).....	54

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Figura 1. Algoritmo de seleção amostral	69
Figura 2: Número de diagnósticos por ano.....	71

LISTA DE TABELAS

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Tabela 1. Classificação dos fenótipos da DXB.....	20
Tabela 2. Composição do leite para pacientes com DXB.....	32
Tabela 3. Quantidade de AACR por grama de proteínas em alimentos naturais.....	33
Tabela 4. Recomendações de valores de proteína, aporte calórico e AACR.....	34

ARTIGO EM INGLÊS

Tabela 1: Influence of early diagnosis on the course of MSUD.....	55
--	----

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1: Influência do diagnóstico precoce no curso da DXB.....	72
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AACR: Aminoácidos de cadeia ramificada

ADNPM: Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor

CACR: α -cetoácidos de cadeia ramificada

CG-MS: cromatografia gasosa acoplada ao espectrometro de massa

DNPH: dinitrofenilhidrazina

DXB: Doença da Urina do Xarope do Bordo

EIM: Erros Inatos do Metabolismo

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*-Cromatografia líquida de alta performace

LREIM: Laboratório de Referência em Erros Inatos do Metabolismo

MSUD: *Maple Syrup Urine Disease* – Doença do Xarope do Bordo

SBGM: Sociedade Brasileira de Genética Médica

SGM/HCPA: Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SIEM: Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo

SNC: Sistema Nervoso Central

SUS: Sistema Único de Saúde

Tandem MS/MS: Espectrometria de massa em tandem

TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TCM: Triglicerídios de Cadeia Média

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO	15
2.1.1 Classificação	16
2.1.2 Serviço de Informação Sobre Erros Inatos do Metabolismo.....	17
2.2 DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO	17
2.2.1 Histórico	18
2.2.2 Aspectos Clínicos.....	19
2.2.3 Aspectos Genéticos	23
2.2.4 Aspectos Epidemiológicos.....	24
2.2.5 Etapas do Diagnóstico.....	25
2.2.5.1 Triagem Neonatal.....	25
2.2.5.2 Diagnóstico Laboratorial.....	26
3 JUSTIFICATIVA	35
4 OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	36
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	36
5 METODOLOGIA	37
5.1 DELINEAMENTO	37
5.2 ABRANGÊNCIA DO ESTUDO	37
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	37
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
5.5 TAMANHO AMOSTRAL.....	38
5.5 COLETA DE DADOS	38
5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO	40
5.7 ANÁLISE DOS DADOS.....	41
5.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	41
6 REFERÊNCIAS	42
7 ARTIGO EM INGLÊS	46
Introduction	48
Methods.....	49
Results	51
Discussion	57
References	61
8 ARTIGO EM PORTUGUÊS	63
Introdução.....	65
Metodologia	66
Resultados	68
Discussão	74
Referências	78
9 CONCLUSÕES	80
10 COMENTÁRIOS FINAIS E PERSPECTIVAS	84
11 APÊNDICE	85
APÊNDICE 1	85
APÊNDICE 2.....	87

1. INTRODUÇÃO

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é um Erro Inato do Metabolismo (EIM), de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada (CACR). A deficiência deste complexo é responsável pelo acúmulo tecidual dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, valina e isoleucina, os quais são tóxicos especialmente para o sistema nervoso central (SNC). A incidência mundial da DXB é estimada em 1:185.000 nascidos vivos (CHUANG & SHIH, 2001).

A forma clássica da doença é a mais grave e corresponde a 80% dos casos. Nessa forma, os sintomas aparecem entre 4 a 7 dias de vida, sendo frequentes alterações respiratórias, encefalopatia, odor característico, convulsões e coma (SAUDUBRAY & CHARPENTIER, 2001). Na fase aguda, e de acordo com os níveis de leucina, podem ser necessárias intervenções como diálise peritoneal/hemodiálise; se o paciente não for adequadamente tratado, pode evoluir para o óbito ou desenvolver sequelas neurológicas graves. Na fase de manutenção, o tratamento consiste em uma dieta restrita de AACR, suplementada com tiamina e com uma fórmula alimentar isenta de AACR. Transplante hepático é uma opção terapêutica (SERRA et al, 2010).

O diagnóstico precoce da DXB e em fase assintomática (possível por triagem neonatal), aliado à instituição precoce de terapia, altera de forma significativa o curso da doença (STRAUSS et al, 2009). No Brasil, contudo, a DXB não faz parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal, e a fórmula isenta em AACR, que é de alto custo, não está incluída em quaisquer das listas públicas de dispensação de medicamentos. Os exames necessários para o diagnóstico dessa condição também não são disponibilizados pelo sistema público de saúde, podendo ser realizados em poucos laboratórios

universitários ou por laboratórios privados. Também não há, no Brasil, dados disponíveis sobre a prevalência da doença.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar de forma inédita os pacientes brasileiros com DXB, de forma a contribuir para a consolidação de políticas públicas destinadas a doenças raras.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO

O termo Erros Inatos do Metabolismo (EIM) foi proposto pela primeira vez em 1908 por Archibald Garrod, a partir de seus estudos em pacientes com alcaptonúria. Garrod observou que os indivíduos afetados por esta doença excretavam na urina quantidades aumentadas de ácido homogentísico e outros indivíduos da família também apresentavam aumento do mesmo aminoácido. A partir destes estudos vários pesquisadores detectaram outras doenças metabólicas hereditárias e, com o avanço da tecnologia, os EIM já foram descritos em todas as áreas do metabolismo humano (SCRIVER et al., 2001).

Os EIM são defeitos hereditários, frequentemente causados por uma deficiência na atividade de uma determinada enzima. A diminuição da atividade enzimática leva a um bloqueio total ou parcial de uma rota metabólica que tem como consequência um acúmulo do substrato e a falta do produto final. Os indivíduos que apresentam EIM podem apresentar sintomatologia variada, e a gravidade de cada paciente depende da rota metabólica afetada, bem como do metabólico acumulado ou deficiente. São, na sua grande maioria, doenças graves que podem levar o paciente à óbito quando não tratados corretamente (SCRIVER et al., 2001; GOMES et al., 2005).

Os EIM apresentam, em sua maioria, herança autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% para cada gestação de pais heterozigotos. Os EIM são considerados doenças raras, mas, em seu conjunto atingem, pelo menos 1: 1.000 nascidos vivos (SCRIVER et al., 2001). Estas doenças correspondem a cerca de 10% de todas as doenças genéticas e atualmente já foram descritas mais de 500 doenças

metabólicas hereditárias (OLIVEIRA et al., 2001).

2.1.1 Classificação

Os EIM podem ser classificados de várias formas e, didaticamente, podem ser classificados como sendo de “Pequenas ou Grandes Moléculas”. No caso de acúmulo de pequenas moléculas as manifestações são precoces e podem apresentar-se de forma intermitente, com necessidade de cuidados emergenciais, como é o caso da DXB. Os EIM quando diagnosticados precocemente e tratados corretamente podem evitar graves sequelas, como o retardo mental, convulsões, distúrbios comportamentais podendo evoluir para regressão neurológica e óbito (SAUDUBRAY & CHARPENTIERC, 2001).

A classificação segundo a repercussão celular e metabólica do defeito associado foi dividida por Sinclair (1982) e citado por Karam et al (2001) da seguinte maneira:

a) Distúrbios de transporte: afetam o transporte renal e/ou intestinal de moléculas orgânicas ou inorgânicas. São geralmente desencadeados pela dieta e conduzem à depleção tecidual e desnutrição. Exemplos: deficiências de dissacaridasas e defeitos no transporte de magnésio;

b) Distúrbios de armazenamento, degradação e secreção: ocorre acúmulo de substratos que são depositados nas células em quantidades anormais, geralmente alterando sua forma e funcionamento. Os metabólitos que são acumulados não estão biologicamente disponíveis. Exemplos: doenças lissosômicas, glicogenose e cistinose;

c) Distúrbios de síntese: ocorrem quando a síntese de moléculas como hormônios, proteínas plasmáticas e enzimas são incompleta ou anormal. Exemplo: hiperplasia adrenal congênita com defeito na síntese do cortisol por deficiência de 21 – hidroxilase;

d) Distúrbios do metabolismo intermediário: envolvem deficiência enzimática

das rotas de metabolização de pequenas moléculas, podendo comprometer rotas importantes como os ciclos da uréia ou rotas relacionadas a esta. O bloqueio produz o acúmulo do substrato da enzima deficiente, bem como dos metabólicos produzido a partir destes, além da deficiência do produto final da rota, caso não possa ser suprido por outra via metabólica. Como estes produtos acumulados são liberados na circulação, podem provocar danos em vários tecidos, sendo finalmente excretados na urina. Constituem o maior grupo dos EIM. Exemplos: acidúrias orgânicas, aminoacidopatias (DXB, fenilcetonúria), e distúrbios do metabolismo das glicinas e das purinas. Esses distúrbios na maioria das vezes respondem de forma benéfica à restrição dietética.

2.1.2 Serviço de Informação Sobre Erros Inatos do Metabolismo

O Serviço de Informação Sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM) faz parte da rede de serviços em atividade no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA). O SIEM é um serviço telefônico gratuito, que presta informações para médicos e profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de EIM. Para auxiliar profissionais da saúde de todo o Brasil, o SIEM tem uma equipe multidisciplinar composta por médicos geneticistas, nutricionistas, enfermeiros e bolsistas de iniciação científica. O SIEM iniciou suas atividades em 2001, e atualmente tem mais de 2.000 casos suspeitos de EIM registrados, sendo 14 casos com diagnóstico confirmado de DXB.

2.2 DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO

A DXB, também conhecida como Leucinoze, é um EIM causado pela deficiência

da atividade do complexo enzimático CACR. A deficiência deste complexo é responsável pelo acúmulo tecidual dos AACR leucina, valina e isoleucina, bem como dos seus respectivos α -cetoácidos correspondentes, ácido α -cetoisocapróico, α -cetoisovalérico e α -ceto- β -metilvalérico (Figura 1) (CHUANG & SHIH, 2001).

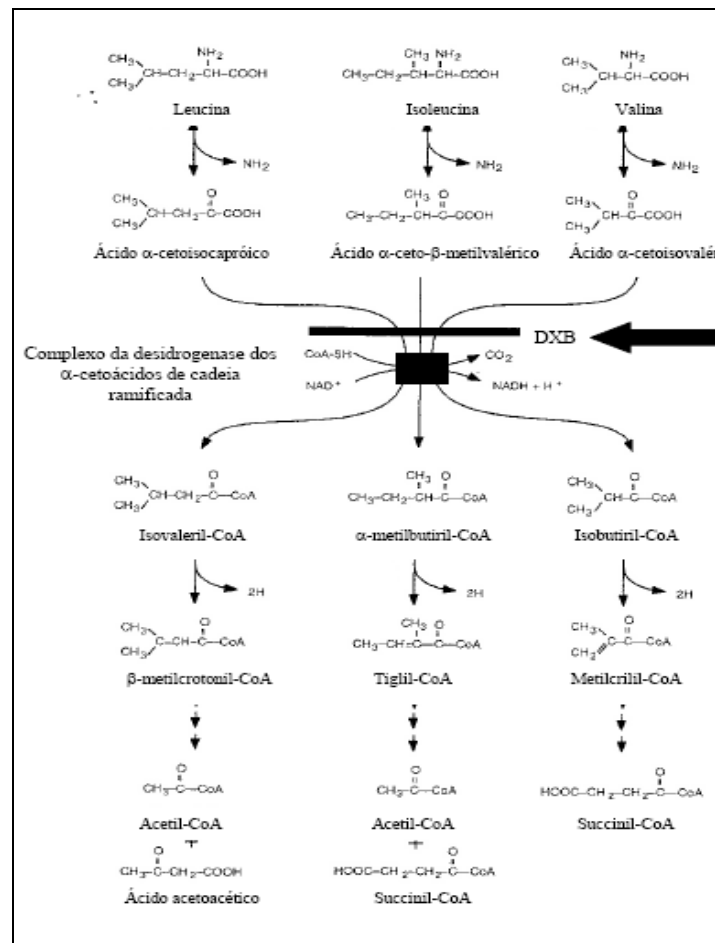


Figura 1: Rota metabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), demonstrando o bloqueio que ocorre na Doença da Urina do Xarope do Bordo, devido à deficiência do complexo enzimático CACR (Adaptado de CHUANG & SHIH, 2001).

2.2.1 Histórico

Menkes et al (1954) relataram quatro casos de uma doença cerebral degenerativa

familiar com início na primeira semana de vida que evoluíram a óbito dentro de três meses. A urina destes pacientes apresentava um odor semelhante ao do xarope do bordo, cheiro adocicado parecido com açúcar queimado ou caramelo, por isso originou o nome mais conhecido no inglês *Maple Syrup Urine Disease (MSUD)* e em português Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB). Posteriormente, este odor característico foi atribuído à elevada presença de aminoácidos e α -cetoácidos de cadeia ramificada identificados nos fluídos corporais destes pacientes, sugerindo então um bloqueio metabólico no catabolismo deste composto (MENKES, 1954; DANCIS et al., 1959).

Na década de 60 a deficiência do complexo enzimático CACR foi identificada como causa bioquímica da DXB, através de estudos enzimáticos em leucócitos e fibroblastos de pacientes afetados (DANCIS et al., 1972). O primeiro tratamento proposto foi em 1964 por Snyderman e colaboradores, os quais sugeriram uma dieta que consiste na restrição dos aminoácidos de cadeia ramificada.

2.2.2 Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas dos pacientes com DXB são variadas e dependem da atividade enzimática residual a qual será responsável por diferentes fenótipos clínicos. Os fenótipos clínicos são classificados em forma clássica e variantes (intermediária, intermitente, responsiva à tiamina e deficiência de lipoamida desidrogenase E3). Para classificar a forma da doença é levado em consideração, entre outros, idade de início dos sintomas e gravidade da doença (Tabela 1). Os estudos moleculares demonstram a existência de diferentes genes envolvidos na doença, os quais codificam cada unidade do CACR. Portanto, a heterogeneidade de locus pode ser uma das explicações para variabilidade clínica encontrada (CHUANG & SHIH, 2001; SERRA et al., 2010).

Tabela 1: Classificação dos fenótipos da DXB baseada nas manifestações clínicas e na atividade da enzima CACR.

Fenótipo	Manifestações clínicas	Atividade enzimática normal
Clássica	Início neonatal, dificuldade de alimentação, letargia, hipotonia, cetoacidose, convulsão.	0-2 %
Intermediário	Atraso no desenvolvimento físico e psicomotor, cetoacidose pouco frequente.	0-30%
Intermitente	Início desenvolvimento normal. Episódios de ataxia / cetoacidose precipitado por infecções.	5-20%
Responsivo à tiamina	Similar à forma intermediária	2-40%
Deficiência E(3)	Usualmente sem sintomas neonatais, hipotonia, acidose láctica, atraso no desenvolvimento.	0-25%

Fonte: Adaptado de CHUANG & SHIH, 2001.

A forma neonatal clássica é a mais comum e a mais grave da doença, representa aproximadamente 80% dos casos de DXB. Geralmente os sintomas iniciam nos primeiros dias de vida. As manifestações clínicas iniciais são sucção débil, letargia, perda de peso, além do odor adocicado que lembra o odor do xarope do bordo presente na urina ou no cerumen. Quando a intervenção terapêutica não for rápida, o quadro clínico pode evoluir para edema cerebral, convulsões, opistótono, coma e óbito (PIRES, 2001; CHUANG et al., 2006).

O odor característico de xarope do bordo inicia a partir das 12 horas de vida, no entanto é mais difícil de ser identificado nos primeiros dias. O odor torna-se mais aparente quando a urina seca na roupa ou na fralda (MORTON et al., 2002). A intensidade do odor na urina está diretamente relacionada com o aumento da leucina no plasma, por isso o odor fica mais evidente durante a descompensação metabólica, o que

pode ser percebido até mesmo pelos pais dos pacientes afetados pela doença (CHUAN & SHIH, 2001).

O período assintomático para a forma clássica pode variar de um dia a duas semanas, isso depende do grau da deficiência do complexo enzimático CACR e da quantidade de proteína ingerida. O catabolismo endógeno protéico causado pelo jejum durante as primeiras horas de vida pode provocar um aumento nos níveis de leucina. Nesta forma da doença o valor da leucina pode ser superior a 2.000 $\mu\text{mol/L}$. Quando a concentração de leucina é superior a 800 $\mu\text{mol/L}$ o paciente tem risco de desenvolver encefalopatia (MORTON et al., 2002; SERRA et al, 2010).

Na forma intermediária, os pacientes geralmente não manifestam sintomas no período neonatal, mas podem ter o odor de xarope do bordo presente no cerumem e níveis elevados dos aminoácidos. Além disso, podem apresentar distúrbios alimentares e de crescimento, e atraso do desenvolvimento durante a infância, ou apresentar um quadro de retardo mental progressivo e inespecífico (CHUANG & SHIH, 2001).

Os pacientes com a forma intermediária geralmente são diagnosticados mais tarde entre cinco meses e sete anos de idade. No entanto, os pacientes são vulneráveis às mesmas sequelas agudas ou crônicas dos pacientes com a forma clássica, incluindo a descompensação metabólica que pode levar ao óbito. Os princípios básicos do tratamento não diferem daquelas de forma clássica para a forma intermediária. A distinção entre forma clássica e intermediária nem sempre é fácil (STRAUSS et al., 2010).

Na forma intermitente da doença, os sintomas surgem mais tarde e o diagnóstico, geralmente, ocorre quando o paciente apresenta atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e/ou crises metabólicas agudas. O paciente pode evoluir para convulsão e coma. As crises de descompensação metabólica ocorrem na vigência

de quadro infeccioso ou devido a sobrecarga protéica na dieta. É importante mencionar que níveis aumentados de AACR estão presentes apenas nas crises agudas, por isso a forma intermitente geralmente não é diagnosticada quando o teste é realizado em pacientes no período assintomático (CHUANG & SHIH, 2001; WENDEL & BAULNY, 2006).

Na forma intermitente, quando os pacientes estão bem, geralmente toleram a ingestão de leucina de uma dieta normal. Além disso, os aminoácidos e ácidos orgânicos podem ser normais ou apresentar discretas elevações. No entanto, durante períodos de infecções e outras formas de estresse fisiológico, estes pacientes podem desenvolver características clínicas e bioquímicas da forma clássica (STRAUSS et al., 2010).

A forma responsiva à tiamina é similar à forma intermediária, no entanto os pacientes possuem melhora do quadro clínico e exames laboratoriais quando submetidos ao teste terapêutico com tiamina. A literatura descreve que é difícil comprovar que esta forma exista, pois supostamente estes indivíduos têm até 40% da atividade enzimática, por isso não apresentam sintomas no período neonatal, mas na vida adulta teriam um curso semelhante à forma intermediária. Não há descrição de um paciente tratado apenas com tiamina. Pela dificuldade em distinção das formas, geralmente inicia-se o tratamento do paciente com tiamina e restrição de AACR, tornando impossível distinguir se o paciente melhoraria apenas com a tiamina (CHUANG et al, 2004).

Na forma por deficiência da subunidade E3, os sintomas podem surgir no período neonatal ou mais tarde, associados à acidose láctica grave (CHUANG & SHIH, 2001). A subunidade E3 do AACR também é componente dos complexos da piruvato desidrogenase e da desidrogenase do α -cetoglutarato. Portanto, este tipo de DXB apresenta fenótipos clínico e bioquímico distintos, caracterizados por elevações plasmáticas de lactato, piruvato e alanina, não podendo ser considerado uma DXB

“pura” (STRAUSS et al., 2009).

A atividade enzimática residual de cada paciente não é a única variável que influencia a expressividade da doença. Outros fatores influenciaram a expressividade da doença, tais como ingestão de calorias, quantidade e qualidade das proteínas ingeridas, frequência e gravidade das infecções ou estresse fisiológico, fase de crescimento em que está o paciente quando apresenta uma descompensação metabólica. Além disso, pacientes com o mesmo genótipo podem variar na resposta cerebral à crise metabólica, sendo alguns mais vulneráveis do que os outros para as complicações neurológicas (CHUANG & SHIH, 2001; STRAUSS et al., 2010).

2.2.3 Aspectos Genéticos

Mais de 90 mutações que causam a DXB já foram descritas em três das subunidades catalíticas do CACR. A DXB pode ser classificada em três subtipos, de acordo com o locus afetado: tipo Ia (OMIM#608348) para as mutações no gene *BCKDHA* (subunidade E1 α); tipo Ib (OMIM #248.611) para as mutações encontradas no gene *BCKDHB* (subunidade E1 β) e o tipo II (OMIM #248610) 6 para mutações no gene *DBT* (subunidade E2) (FISHER et al., 1991; NELLIS & DANNER, 2001; RODRÍGEZ-POMBO et al., 2006; QUENTAL et al., 2008; MCKUSICK et al., 2010).

A deficiência de E3 parece estar associada a mutações no gene *DLD*, localizado em 7q31-32, mas até o momento um número reduzido de pacientes foi analisado (MCKUSICK et al., 2010).

As alterações genéticas que causam a deficiência da atividade do CACR podem ocorrer em qualquer um dos três genes, mas como a herança segue um padrão autossômico recessivo, o fenótipo da doença só se manifesta quando ambos os alelos em

um único *locus* estiver mutado. Como consequência, o produto protéico alterado ou ausente torna o complexo CACR inativo. A maioria das mutações descritas, até o presente, afeta o gene *BCKDHA* ou o gene *DBT* (CHUANG & SHIH, 2001; RODRÍGEZ-POMBO et al., 2006; MCKUSICK et al., 2010).

Indivíduos com DXB são homozigotos ou heterozigotos compostos para mutações no gene da mesma subunidade. Nenhum indivíduo com DXB foi identificado como sendo heterozigoto para mutações em diferentes genes relacionados à esta doença, ou seja, em dupla heterozigose. A maioria dos indivíduos afetados é heterozigota composta para mutações raras. Não há relato de uma mutação que seja responsável pela maioria dos pacientes com DXB, exceto em isolados genéticos como é o caso da mutação c.1307T>A (p.Y393N), no gene *BCKDHA*, que possui uma frequência elevada na comunidade menonita dos Estados Unidos (FISHER et al., 1991).

Como não existem mutações comuns, a abordagem molecular geralmente envolve a análise completa dos genes *BCKDHA*, *BCKDHB* e *DBT*.

2.2.4 Aspectos Epidemiológicos

A incidência mundial da DXB é estimada em 1:185.000 nascidos vivos (CHUANG & SHIH, 2001). Embora a DXB seja um defeito raro, em alguns povos Menonitas assentados na Pensilvânia e algumas cidades dos Estados Unidos, a incidência estimada é de 1:200 nascidos vivos (MORTON et al., 2002).

Em Galicia na Espanha a prevalência identificada nesta região é de 1: 39.300 recém-nascidos vivos (COUCE et al., 2007). Em Portugal a incidência encontrada foi de 1:86.800 recém-nascidos vivos (QUENTAL et al., 2010). Estes dois estudos indicam que a DXB nestes países parece ser mais frequente que a incidência relatada na maioria

das populações.

Na Alemanha a DXB parece ser mais rara, sendo que a incidência estimada é de 1:250.000 recém nascidos vivos (SCHULZE et al., 2003).

No Brasil, até o momento, não há dados sobre incidência da DXB.

2.2.5 Etapas do Diagnóstico

2.2.5.1 Triagem Neonatal

A DXB pode ser identificada em um teste de triagem neonatal (Teste do Pezinho). O teste pode ser realizado em sangue impregnado em papel filtro que oferece um resultado semi-quantitativo quando realizada por cromatografia de aminoácidos. Neste caso, o teste é apenas um teste de triagem, não é considerado um teste diagnóstico.

O teste de triagem também pode ser realizado por espectrometria de massa em tandem (Tandem MS/MS) que oferece um resultado quantitativo já na primeira amostra, pode ser utilizado como triagem, mas pode ser considerado um teste diagnóstico. Este método apresenta maior sensibilidade e especificidade ao diagnóstico com apenas uma gota de sangue em papel filtro; contudo apresenta um custo mais elevado, devido ao custo do aparelho e a especialização técnica para o seu manejo. A metodologia de quantificação de aminoácidos por Tandem tem sido largamente empregada em países desenvolvidos onde se realiza a triagem neonatal expandida para outras doenças, incluindo a DXB. Nos países da Europa e Estados Unidos já utilizam o teste de triagem neonatal por espectrometria de massa em tandem para identificar precocemente DXB, assim o diagnóstico é realizado na maioria das vezes enquanto os pacientes ainda estão

assintomáticos (SIMON et al., 2006).

Na Alemanha a triagem neonatal é realizada por espectrometria de massa em tandem, o sangue é coletado em 36 horas de vida em papel filtro (HELDT et al., 2005). Os casos identificados pela triagem neonatal permitem o tratamento antes do início dos sintomas, podendo evitar as graves seqüelas neurológicas que podem ser irreversíveis (CHUANG et al., 2006; MORTON et al., 2002).

No entanto, no Brasil, o Teste do Pezinho fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não contempla a DXB, a triagem para DXB apenas é fornecida em laboratórios privados (SOUZA, et al., 2002).

2.2.5.2 Diagnóstico Laboratorial

O teste diagnóstico geralmente é realizado em três situações: paciente com teste de triagem positivo para DXB, pacientes com sintomas sugestivos de DXB ou pacientes com história familiar positiva para DXB.

O teste diagnóstico tem o objetivo de detectar concentrações séricas aumentadas dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina no sangue. A quantificação dos aminoácidos é feita por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), autoanalisador de aminoácidos ou por espectrometria de massa em Tandem. No entanto, o perfil normal destes aminoácidos não pode excluir o diagnóstico da forma intermitente que geralmente é diagnosticada durante a descompensação aguda. Os cetoácidos de cadeia ramificada α -ceto-isocapróico, α -ceto-isovalérico e α -ceto-3-metilvalérico podem ser detectados pela análise de ácidos orgânicos na urina através da cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CG-MS) (CHUANG et al., 2006; WAJNER & VARGAS, 2002).

As concentrações plasmáticas normais dos aminoácidos de cadeia ramificada, depois de 2 a 3 horas de ingestão de proteína, são: leucina entre 80-200 $\mu\text{mol/L}$ (1,0-2,6 mg/dl), isoleucina 40-90 $\mu\text{mol/L}$ (0,5-1,2 mg/dl) e valina 200-425 $\mu\text{mol/L}$ (2,3-5,0 mg/dl) (WENDEL & BAULNY, 2006).

O diagnóstico de um recém-nascido com suspeita de DXB ou por apresentar história familiar positiva, pode ser utilizada a seguinte estratégia:

- Permitir a ingestão de proteínas após do nascimento e obter uma amostra de sangue para dosar os aminoácidos quantitativos por HPLC ou Tandem MS/MS dentro de 18 a 24 horas de vida. Caso o perfil de aminoácidos seja normal, repetir o teste dentro de 24 a 36 horas de vida.
- Confirmado o diagnóstico de DXB a terapia dietética deve iniciar imediatamente.
- Realizar o sequenciamento do DNA das subunidades BCKAD.
- A análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa, pode auxiliar no diagnóstico, mas não é um teste necessário, quando o HPLC de aminoácidos está disponível.
- O teste de reagente dinitrofenilhidrazina (DNPH) é um teste rápido. A leucina pode levar de 48 a 72 horas para que a concentração no plasma exceda a 1.000 $\mu\text{mol/L}$.
- Atividade enzimática CACR pode ser medida em linfócitos, fibroblastos da pele, ou biópsia de fígado, no entanto estes exames não são realizados rotineiramente (SCHADEWALT et al, 2001; STRAUSS et al, 2009).

A presença de aloisoleucina é patognomônica desta doença, é formada a partir da ramificação da L-isoleucina. Esse aminoácido não protéico é um produto da racemização da isoleucina e apresenta uma depuração lenta. Altas concentrações plasmáticas de aloisoleucina persistem por vários dias após episódios de descompensação metabólica, sendo permanentemente detectável nos pacientes com a

forma clássica da doença (CHUANG & SHIH, 2001; RAMON & JAUREGUI, 2005).

O teste do pezinho para DXB não é o único exame que o SUS não fornece. Os testes para confirmação do diagnóstico e monitoramento dos níveis de AACR são realizados por laboratórios privados, ou em poucos hospitais universitários com verbas de projetos de pesquisa. O Laboratório de Referência para diagnóstico de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (LREIM-HCPA) constitui-se em centro de referência nacional para o diagnóstico da DXB disponibilizando, para tanto, análise quantitativa de aminoácidos por HPLC ou auto-analisador, e o CG-MS. O LREIM-HCPA não oferece a dosagem de aloisoleucina nem a análise dos genes que codificam a CACR.

Exames complementares são necessários para definir o grau de envolvimento neurológico e definição de prognóstico. Estes exames são realizados caso a caso, mas de uma forma geral são: ressonância nuclear magnética de encéfalo, tomografia de crânio, eletroencefalograma, avaliação oftalmológica e auditiva, exames laboratoriais gerais.

O gene envolvido no funcionamento do complexo enzimático de cadeia ramificada é conhecido, portanto é possível estudar as mutações envolvidas na causa da doença em laboratórios especializados em genética molecular. Não é necessário o estudo genético para a definição do diagnóstico, mas esta informação é importante nos casos de necessidade de diagnóstico pré – natal (CHUANG & SHING, 2001).

O diagnóstico pré-natal para as famílias em que já foi identificada a mutação envolvida pode ser realizado através da análise de células fetais obtidas por amniocentese no período de 15 a 18 semanas de gestação (WAJNER & VARGAS, 2002; RAMON & JAUREGUI, 2005). Em casos em que ambos os alelos da mutação não são conhecidos pode ser realizada a dosagem enzimática nas células das vilosidades coriônicas (STRAUSS, et al 2009).

2.2.6 Tratamento

O tratamento é dividido em fase aguda (fase de descompensação metabólica) e fase de manutenção (SERRA et al., 2010).

Na fase aguda os sintomas geralmente são causados pelo catabolismo endógeno das proteínas desencadeados por um estado de estresse fisiológico, que pode ser induzido por infecção, jejum prolongado, exercícios físicos, febre ou qualquer outra doença intercorrente que induza ao catabolismo. A descompensação também ocorre como consequência da ingestão excessiva de proteína. Os pais devem ser orientados quanto aos sintomas que podem levar a descompensação metabólica. Os sintomas iniciais podem ser sutis como: sonolência e hipoatividade (RAMON & JAUREGUI, 2005; LEE et al., 2008; MORTON et al., 2002).

O tratamento da fase da aguda é baseado em três pontos: rápida redução das concentrações dos níveis de AACR, suporte nutricional e indução do anabolismo. Para reduzir rapidamente os níveis de AACR no plasma deve-se iniciar com aporte de proteínas hidrolisadas isentas de AACR para promover o anabolismo, e evitar o catabolismo; se o estado do paciente for crítico a nutrição é fornecida por via enteral e parenteral. Caso for necessário podem ser utilizadas outras estratégias, tais como, diálise peritonial, hemodiálise, hemofiltração. A diálise peritonial é a mais prática e a mais utilizada na maioria dos hospitais (RAMON & JAUREGUI, 2005; CALVO et al., 2000).

Para promover a anabolismo podem ser administradas altas taxas de glicose e para isso pode ser necessário administrar insulina para manter a glicemia normal. Essa medida reduz significativamente os AACR horas após a administração (JARDIM et al., 1995).

A maioria das crianças afetadas que são prospectivamente monitoradas e controladas podem apresentar bons resultados no desenvolvimento mental. No entanto, a intoxicação metabólica aguda e a deteriorização neurológica podem se desenvolver rapidamente em qualquer idade. Cada episódio de descompensação metabólica está associado com risco de complicações neurológicas graves, como edema e comprometimento cerebral (CHUANG & SHIH, 2001).

O acúmulo do aminoácido leucina afeta principalmente o SNC, o dano neurológico destes pacientes depende do grau e da duração da exposição cerebral aos metabólicos resultantes do acúmulo tecidual, bem como do período do desenvolvimento do SNC. Por isso, para evitar que ocorram danos neurológicos irreversíveis, o tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível, de preferência antes dos 15 dias de vida. O acúmulo tecidual de isoleucina leva à intensificação de um odor adocicado nos pacientes. (CHUANG & SHIH, 2001).

A função neurológica pode deteriorar-se rapidamente em qualquer idade, devido a uma intoxicação metabólica provocada por infecções comuns. Nesta fase é necessário diminuir as concentrações plasmáticas de aminoácidos principalmente da leucina, considerado o aminoácido mais neurotóxico. Quanto maior o tempo em que o SNC fica exposto a esse aminoácido, maiores serão as sequelas deste paciente (MORTON et al., 2002).

No tratamento pode ocorrer uma restrição excessiva de valina e isoleucina, isso pode causar lesões de pele. Estes aminoácidos são essenciais para o desenvolvimento normal das células dérmicas. Devido à falta de laboratórios especializados em algumas regiões no Brasil, nem sempre existe facilidade para a contínua monitorização dos aminoácidos séricos durante o acompanhamento ambulatorial (CASELLA et al., 2007).

O tratamento a longo prazo consiste em restrição dietética de proteínas e dos

AACR, por isso os pacientes recebem uma fórmula específica para DXB, que consiste em um complemento alimentar isento de AACR que contém uma mistura de outros aminoácidos, carboidratos, vitaminas minerais e oligoelementos (Tabela 2) (RAMON & JAUREGUI, 2005). A fórmula para DXB tem um alto custo, cada lata custa em torno de R\$ 950,00 e não está incluída na lista de medicamentos fornecida pelo Ministério da Saúde. Por isso a fórmula vem sendo solicitada por processo judicial ao Estado, onde as famílias procuram obter recursos da justiça para que o paciente receba o tratamento de forma regular, pois a interrupção do tratamento pode levar o paciente a uma descompensação metabólica, na qual pode trazer danos irreversíveis.

Tabela 2: Composição do leite formulado especialmente para pacientes com DXB (“MSUD Diet Powder” –Mead Johnson®, 1993).

Nutrientes	Quantidade (por 100g de pó)
Equivalente de proteína	8,1 g
Gordura	20 g
Carboidrato	63 g
Água	3,3 g
Ácido linoléico	10400 mg
Vitamina A	1470 UI
Vitamina D	300 UI
Vitamina E	14,7 UI
Vitamina K	74 UI
Tiamina (Vitamina B1)	370 µg
Riboflavina (Vitamina B2)	440 µg
Vitamina B6	300 µg
Vitamina B12	1,47 µg
Niacina	5900 µg
Ácido fólico	74 µg
Ácido pantotênico	2200 µg
Biotina	37 µg
Vitamina C	38 mg
Colina	63 mg
Inositol	22 mg
Cálcio	490 mg
Fósforo	260 mg
Magnésio	52 mg
Ferro	8,9 mg
Zinco	3,7 mg
Manganês	147 µg
Cobre	440 µg
Yodo	33 µg
Selênio	13,2 µg
Sódio	184 mg
Potássio	490 mg
Cloreto	370 mg

Fonte: Adaptado de RAMON & JAUREGUI, 2005.

Os pacientes não podem utilizar somente a fórmula alimentar isenta de AACR, pois estes aminoácidos são essenciais para o desenvolvimento da criança, por isso para complementar a dieta, é necessária a ingestão de AACR da proteína natural que irá compor as necessidades mínimas necessárias para o desenvolvimento do paciente. Utiliza-se como fonte de proteínas naturais para crianças menores a fórmula láctea infantil e em crianças maiores e adolescentes, alimentos com baixo valor protéico como as verduras, hortaliças e frutas (VALADARES et al., 2006).

A leucina é o AACR que se encontra em maior proporção em alimentos naturais, (Tabela 3). O paciente pode ingerir em média 0,5-1,7 g/kg/dia de proteínas naturais por dia dependendo da sua tolerância. A monitorização leucina é fundamental. O objetivo do tratamento é manter a concentração plasmática de leucina entre 100-300 $\mu\text{mol/L}$, isoleucina de 200-400 $\mu\text{mol/L}$ e valina 200-400 $\mu\text{mol/L}$. Além disso, é muito importante obter a quantificação da leucina, pois a conduta terapêutica será baseada nos valores dos aminoácido no plasma do paciente (SERRA et al., 2010; RAMON & JAUREGUI, 2005).

Tabela 3: Quantidade de AACR por grama de proteínas em alimentos naturais.

Quantidade de AACR por grama de proteína			
Alimento	Leucina	Isoleucina	Valina
Carnes	10%	6-7%	7-8%
Leite de vaca	9,8%	6,4%	6,9%
Verduras	4,6%	3,5%	4,1%
Frutas	4,4%	2,9%	3,7%
Cereais	8,1%	3,8%	5,1%
Manteiga	8,3%	5,8%	6,7%

Fonte: RAMON & JAUREGUI, 2005.

A tolerância do paciente à leucina depende da atividade enzimática apresentada pelo paciente e da idade. Por isso, a dieta deve ser calculada a partir dos níveis séricos de

AACR que o paciente apresenta. A frequência destes controles depende do quadro clínico e da idade do paciente (VALADARES et al., 2006).

Além disso, deve ser considerada a necessidade calórica diária para o paciente, por isso utilizam-se alimentos totalmente isentos de AACR com alto valor energético como os azeites de oliva, girassol, triglicerídios de cadeia média (TCM) e maltodextrina. A tiamina também deve ser utilizada no início da terapia, visto que uma das variantes da doença pode responder a este tratamento (RAMON & JAUREGUI, 2005). É importante ressaltar que o excesso de restrição dietética causa atraso no crescimento e desenvolvimento global, anemia, imunodeficiência, desmielinização e lesões de pele (MORTON et al., 2002).

Para que o paciente tenha um crescimento adequado deve ser calculado um aporte calórico e protéico adequado. Na tabela 4 estão descritas os valores recomendados de proteína, calorias e dos aminoácidos de cadeia ramificada.

Tabela 4: Recomendações de valores de proteína, aporte calórico e AACR.

	Proteínas (g/ Kg)	Leucina (mg/ Kg)	Isoleucina (mg/ Kg)	Valina (mg/ Kg)	Kcal/ Kg
Recém-nascidos	2,5-3	50-90	20-50	30-60	120-145
Lactentes	2,0-3,0	40-80	20-50	30-60	115-145
Escolares	1,5-2,0	20-40	5-15	10-30	60-80
Adolescentes e adultos	1,0-1,2	5-15	5-15	10-30	40-60

Fonte: Adaptado de WAPPNER & GIBSON, 2006.

A isoleucina é um aminoácido essencial para desenvolvimento das células dérmicas. Devido à restrição da isoleucina na dieta dos pacientes com DXB as lesões de pele podem ser frequentes. Casella e colaboradores em 2007 descreveram dois casos de pacientes com DXB que desenvolveram lesões de pele e obtiveram melhora com a

suplementação da isoleucina.

O tratamento dietético é para toda vida. Outra opção terapêutica proposta recentemente é o transplante hepático, no entanto a experiência relacionada a esta prática é muito limitada. A possibilidade de passar de uma dieta restrita para uma dieta livre é contrastada com os problemas cirúrgicos, bem como os riscos de imunossupressão (SERRA et al., 2010).

MAZARIEGOS e colaboradores em 2012 descrevem a eficácia do transplante hepático para DXB, onde a sobrevida de 37 pacientes é de 100% depois de $4,5 \pm 2,2$ anos de seguimento. O transplante hepático levaria a um aumento de cerca de 10% do normal do complexo enzimático CACR sobre o organismo. Este aumento parece ser suficiente para manter a homeostase dos aminoácidos e aumentar a tolerância do paciente na ingestão de proteínas. No transplantado a enzima tem o objetivo de regulamentação, permitindo-lhe adaptar a taxas de oxidação e condições fisiológicas, mantendo as concentrações de AACR no plasma no jejum e doenças infecciosas (STRAUSS et al., 2008).

A expectativa de vida dos pacientes com DXB vem melhorando, no entanto o diagnóstico precoce e tratamento adequado na fase inicial são determinantes para o paciente, além do tratamento eficaz na fase aguda da doença quando ocorre a descompensação metabólica. Dados da literatura reportam que um terço dos pacientes diagnosticados tem desenvolvimento psicomotor normal. Destes, a maioria iniciou o tratamento antes dos 10 dias de vida (SERRA et al., 2010).

3 JUSTIFICATIVA

A justificativa para desenvolver este trabalho surge da experiência do SIEM, pois observou-se que a maioria dos pacientes com EIM é diagnosticada tardiamente e que a maioria dos profissionais está pouco familiarizada com este grupo de doenças. Especificamente sobre DXB os dados são praticamente inexistentes, não existem dados sobre distribuição de pacientes, idade diagnóstica e qual o tratamento oferecido ao paciente. Paralelamente a isso, o Ministério da Saúde vem recebendo uma maior demanda de solicitações judiciais para o fornecimento da fórmula alimentar para DXB e a solicitação do custeio para realização de transplante hepático de alguns pacientes gravemente afetados pela DXB. Por esta razão, houve uma solicitação formal para que o SGM/HCPA realizasse um levantamento sobre a distribuição e caracterização dos pacientes com DXB nos Centros de Referência em EIM no Brasil.

Acreditamos que possa ocorrer um sub-diagnóstico provavelmente devido à falta de conhecimento nessa área. Sendo assim, os dados obtidos neste estudo poderão contribuir para a formação de programas de atenção aos pacientes com DXB no Brasil.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar os aspectos diagnósticos e clínicos de pacientes brasileiros com DXB nas duas últimas décadas.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1- Verificar procedência, sexo, idade, óbito, história familiar e consanguinidade dos pais.
- 2- Descrever idade do aparecimento dos sintomas, idade do diagnóstico e sintomas mais frequentes.
- 3- Relacionar valores de leucina do diagnóstico com o prognóstico do paciente.
- 4- Avaliar o tempo transcorrido entre o momento do diagnóstico até o recebimento da fórmula para DXB e qual a regularidade do recebimento desta fórmula.
- 5- Verificar qual a gravidade de atraso de desenvolvimento apresentado pelo paciente.
- 6- Identificar qual a forma da DXB que os pacientes apresentam.
- 7- Identificar quais os profissionais que acompanham estes pacientes.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo transversal de uma série de casos.

5.2 ABRANGÊNCIA DO ESTUDO

O estudo foi realizado com base nos registros do Laboratório de Referência para Erros Inatos do Metabolismo (LREIM) e do Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM). Além disso, foram contatados por telefone ou e-mail profissionais de outros Centros e Serviços de Genética no Brasil e membros da Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM).

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Presença de aumento significativo dos AACR em sangue, em mais de uma medida, por método considerado padrão ouro [quantificação de aminoácidos por HPLC e/ou auto-analisador de aminoácidos e/ou espectrometria de massa em Tandem];
- Quadro clínico compatível com DXB, nos casos em que somente uma medida dos AACR era disponível;
- Realização do diagnóstico bioquímico entre 1992 e 2011.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com manifestações clínicas sugestivas de DXB, mas sem teste diagnóstico.

- Aumento transitório dos AACR associado à ausência de manifestações clínicas.
- Teste de triagem neonatal com aumento de AACR, mas sem follow-up;

5.5 TAMANHO AMOSTRAL

A DXB é uma doença rara, por isso a amostragem foi realizada por conveniência, não sendo realizado cálculo de tamanho amostral.

5.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados no período de março de 2009 a dezembro de 2011. Para garantir a uniformidade da coleta, foi estruturado um formulário específico (APÊNDICE 1), o qual foi preenchido pelo médico assistente do paciente.

A coleta de dados foi realizada em diversas etapas (Figura 2). Inicialmente, houve a identificação dos pacientes registrados no LREIM-HCPA e SIEM, e a revisão da ficha de informações para cada paciente; tal ficha contém dados da história clínica e dos exames realizados (especialmente até o diagnóstico) e informações sobre o médico que solicitou os exames no LREIM ou registrou o caso no SIEM. Após preenchimento do formulário, foi realizado contato com o médico responsável para obtenção de informações adicionais. Para manter o sigilo das informações coletadas, apenas os pacientes do SGM/HCPA foram identificados pelo nome, para que fosse possível contatar o profissional responsável e obter os dados atuais. Para os pacientes de outros centros o paciente foi identificado apenas pelas iniciais. O contato com os demais Centros e Serviços de Genética Brasileiros foram realizadas por meio de e-mail ou telefone.

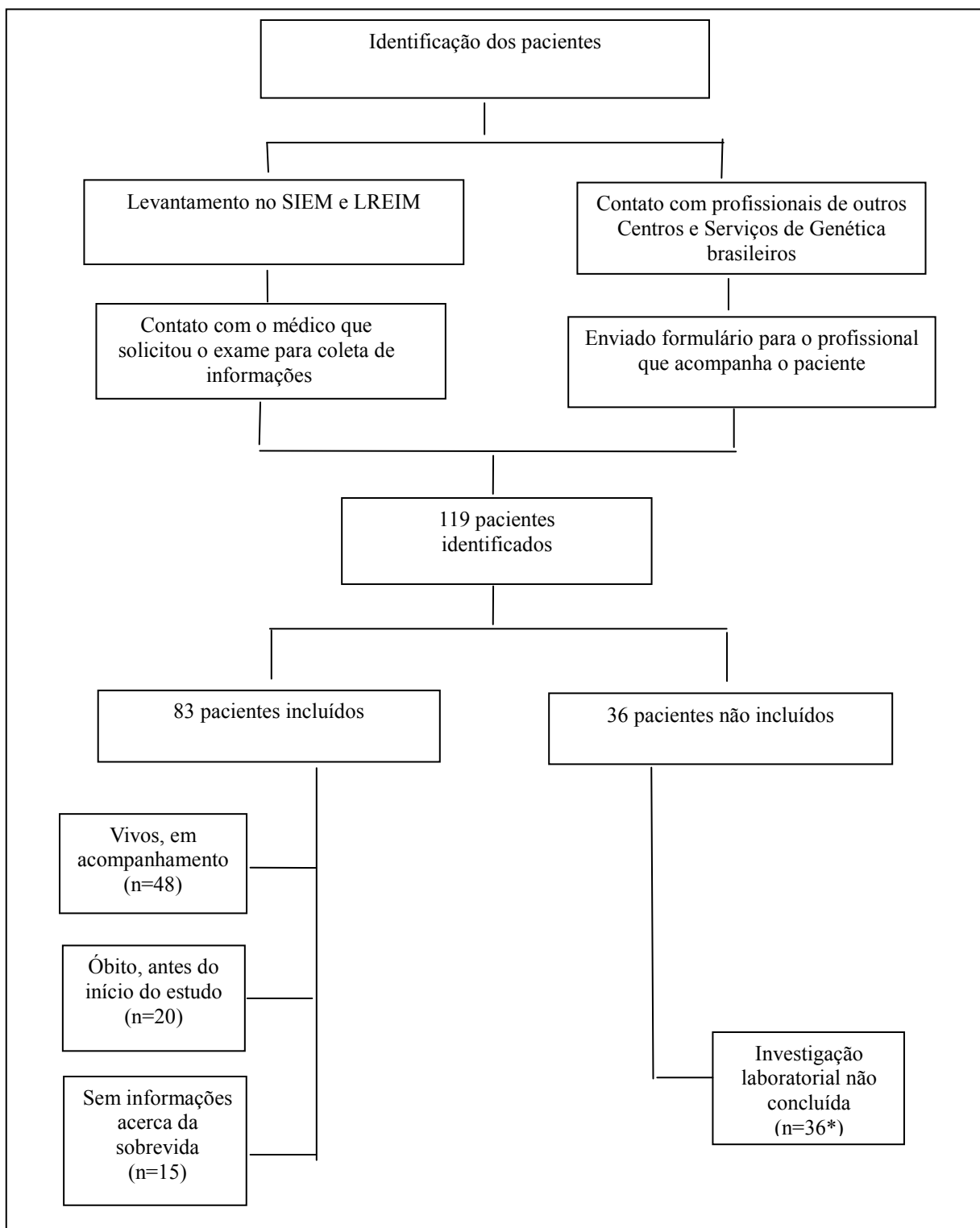


Figura 2: Algoritmo de seleção.

* Pacientes com manifestações clínicas sugestivas de DXB, mas sem teste diagnóstico ($n=4/36$); aumento transitório dos AACR associado à ausência de manifestações clínicas ($n=6/36$); teste de triagem neonatal com aumento de AACR, mas sem follow-up ($n=11/36$); relato, por parte do médico assistente, de diagnóstico confirmado de DXB, mas sem informações sobre o teste diagnóstico utilizado e/ou manifestações clínicas ($n=15/36$).

5.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes que realizaram diagnóstico desde janeiro de 1992 até dezembro de 2011. A definição de inclusão a partir desta data é devido que a partir deste ano os pacientes identificados realizaram diagnóstico por um dos métodos de diagnóstico descritos nos critérios de inclusão.

Em relação ao tempo levado do diagnóstico até o acesso a fórmula alimentar, não foi possível avaliar separadamente o tempo em que o Estado levou para fornecer a fórmula para DXB. Em alguns casos, a fórmula estava disponível no Hospital e o paciente pode receber a fórmula no momento do diagnóstico. No estudo foi identificado o tempo em que ele levou para receber o tratamento.

Algumas variáveis não foram analisadas, tais como, dias de internação, número de latas de leite utilizadas por mês, porque a informação estava disponível em menos de 60% dos pacientes.

A idade de diagnóstico foi considerada precoce caso o paciente tivesse sido diagnosticado antes dos 15 dias de vida, pois este é considerado um dos fatores associados a um desenvolvimento neurológico normal desses pacientes (SERRA et al, 2010). O tempo de doença até o diagnóstico correspondeu ao período compreendido entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico bioquímico do paciente.

Em relação à avaliação da presença ou da gravidade do atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), foi considerada a impressão do neurologista ou do pediatra do paciente. As formas da DXB foram classificadas de acordo com os critérios usualmente referidos pela literatura (CHUANG & SHIH, 2001).

5.7 ANÁLISE DOS DADOS

A análise estatística foi realizada através do Programa Statistical Package For Social Sciences SPSS® versão 18.0. Foram analisadas somente as variáveis cujos dados estavam disponíveis para no mínimo 60% da amostra.

A análise descritiva foi realizada com o fornecimento das frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas assimétricas foram apresentadas como mediana com intervalos interquartil (IQ25-75). O Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fischer foram utilizados para associar variáveis categóricas. Os testes de Kruskal Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para comparar medianas de diferentes características. O nível de significância utilizado foi de 5%.

5.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) sob o número 08-661. Foram utilizados dados secundários retirados de bancos de dados e fornecidos pelo profissional da saúde que acompanha o paciente, por isso foi preenchido o Termo de Compromisso para Utilização de Dados (APÊNDICE 1). Deste modo, foi assegurada a confidencialidade das informações contidas nos bancos que possam identificar os indivíduos.

6 REFERÊNCIAS

1. Calvo M, Artuch R, Macia E, Luaces C, Vilaseca MA, Pou J, et al. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. *Pediatr Emerg Care*. 2000; 16 (6): 405-408.
2. Casella EB, Rivero MEJ, Mercado MRM, Vieira MA, Marques MJD, Vaz FAC. Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo. *An Bras Dermatol*. 2007;82 (2):159-162
3. Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York, 2001, p.1971 -1995.
4. Chuang JL, Wynn RM, Moss CC, Song JL, Li J, Awad N, et al. Structural and biochemical basis for novel mutations in homozygous Israeli maple syrup urine disease patients: a proposed mechanism for the thiamin-responsive phenotype. *J Biol Chem*. 2004;279:17792–800.
5. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Branched-chain amino acids: metabolism, physiological function and application. *J Nutr*. 2006; 136: 243S-249S.
6. Couce PML, Ramos C, Fontan BMD, Rodríguez IAJ, Juan CJA, Bermudez JM. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de jarabe de arce, experiencia en Galicia. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67 (4): 337-343.
7. Dancis J, Levitz M, Miller S, Westall RG. Maple syrup urine disease. *Br Med J*. 1959; 1: 91-93.
8. Dancis J, Hutzler J, Snyderman SE, Cox RP. Enzyme activity in classical and variants forms of maple syrup urine disease. *J. Pediatr*. 1972; 81: 312-320.
9. Fisher CR, Fisher CW, Chuang DT, Cox RP. Occurrence of a Tyr393Asn (Y393N) mutation in the E1 alpha gene of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex in maple syrup urine disease patients from a Mennonite population. *Am J Hum Genet*. 1991; 49 (2): 429-434.
10. Gomes M, Santos LM, Vilanova LCP. Encefalopatias Crônicas Progressivas. In: Morais, M.B et al. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar*. 1th ed. São Paulo, 2005, p.1291-1309.
11. Heldt K, Schwahn A, Marquardt I, Grotzke M, Wendel, U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab*, 2005; 84 (4): 313-316.
12. Jardim LB, Martins CS, Pires RF, Sanseverino MT, Refosco L, Vieira RC, et al. Management of a case of maple syrup urine disease the use of glucoinsulinotherapy. *J*

Pediatría. 1995; 71 (5): 279-284.

13. Karam SM, Schawartz IV, Giugliani R. Introdução e aspectos clínicos. In: Carakushansky G. Doenças genéticas na pediatria. Rio de Janeiro 2001, p. 155-158

14. Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, Cutiongo EM, Silao CL, Padilha CD. Maple syrup urine disease (MSUD) – Clinical profile of 47 Filipino patients. *JIMD Short Report* # 135. 2008.

15. Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: Long-term flow-up in 37 patients and comparative united network for organ sharing experience. *The Journal of Pediatrics*. 2012; 160: 116-121.

16. Mckusick VA. et al. Maple Syrup Urine Disease. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/248600>. Acesso 20 de setembro de 2010.

17. Menkes JH, Hurst PL, Craing JM. A new syndrome: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatric*. 1954; 14: 462-467

18. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002; 109 (6): 999-1008.

19. Nellis MM, Danner DJ. Gene preference in maple syrup urine disease. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 232-237.

20. 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.

21. Pangkanon S, Charoensiriarana W, Sangtawesin V. Maple Syrup Urine Disease in Thai Infants. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91 (3): S41-44.

22. Pires RF. Aminoacidopatias. In: Carakushansky G . Doenças Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro. 2001, p.160-161.

23. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2010; 100: 385-387.

24. Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, et al. Molecular and structural analyses of maple syrup urine disease and identification of a founder mutation in a Portuguese Gypsy community. *Molec. Genet. Metab*. 2008; 94: 148-156.

25. Ramon L, Jauregui I. Enfermedad de jaraqui de arce: uma entidade rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético. *An Med Interna*. Madrid. 2005; 22 (10): 493-497.

26. Rodríguez-Pombo P, Navarrete R, Merinero B, Gómez-Puertas P, Ugarte M. Mutational spectrum of maple syrup urine disease in Spain. *Hum. Mutat.* 2006; 27: 715-727.
27. Saudubray JM, Charpentiere C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8 th ed. New York. 2001. p. 327-400.
28. Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Whole-body L-leucine oxidation in patients with variant form of maple syrup urine disease. *Pediatr Res.* 2001;49:627–630.
29. Schulze A, Lindner M, Kohlmuller D, Olgemoller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrosprayionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics.* 2003; 111: 1399–1406.
30. Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York. 2001, p. 1971 -1995.
31. Serra JD, Sánchez FA, Visus FSV. “Enfermidades de orina de jarabe arce”. In: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias*. Madri: Eddiciones Ergon, 3th ed. 2010. p. 487-498.
32. Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, Konstantopoulau V, Wendel U. Maple Syrup urine disease: favorable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Disease.* 2006; 29(4); 532-537.
33. Snyderman SE, Norton PM, Roitman E. Maple Syrup urine disease with particular reference to diet therapy. *Pediatrics.* 1964; 34: 454-472.
34. Souza CFM, Schwartz IV, Giugliani R. Triagem Neonatal de distúrbios metabólicos. *Ciências & Saúde Coletiva.* 2002; 7(1).
35. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, et al. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am Journal Transplant.* 2006; 6 (3): 557-564.
36. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease. Disponível em: www.geneclinics.org . Última atualização em: 15 de dezembro de 2009. Acesso em: 28 de setembro de 2010.
37. Strauss KA, Wardley B, Robinson DL, Hendrick C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2010; 99(4): 333-345.
38. Valadares EG, Giannetti JG, Refosco LF, Silva LCS, Oliveira RB, Pires RF. Leucínose: doença do xarope de bordo. In: Martins AM, Frangipani BJ, Nicheletti,

Oliveira RB. *Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo*. 2006. São Paulo. Segmento Farma, p. 53-58.

39. Wajner M, Vargas CR. Aminoacidopatias e Acidemias orgânicas. In: Fonseca LF, Piaretti G, Xavier C. *Compêndio de Neurologia Infantil*. Rio de Janeiro: Medsi. 2002. p. 589-604.

40. Wapper RS, Gibson KM. Disorders of leucina metabolism. In: Blau N, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JJ. *Physician guide to the treatment and follow-up of metabolic disease*. Berli. Springer. 2006. p 59-79.

41. Wendel U, Baulny HO. Branched-Chain Organic Acidurias/Acidemias. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe GV. *Inborn Metabolic diseases*. 3th Ed. 2006. p 247-251.

7 ARTIGO EM INGLÊS

Artigo submetido à revista Journal Inherited Metabolic Disease

Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades

Silvani Herber¹, Ida Vanessa D. Schwartz^{2,3,4,5}, Tatiéle Nalin³, Cristina Brinkmann Oliveira Netto², José Simon Camelo Junior⁶, Mara Lúcia Santos⁷, Erlane Marques Ribeiro⁸, Carmen Regla Vargas^{2,9}, Moacir Wajner^{2,10}, Lavinia Schüler-Faccini^{1,2,3,5,11}, Carolina Fischinger Moura de Souza².

¹ Post-Graduation Program in Pediatrics and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

² Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

³ Post-Graduation Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ BRAIN Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

⁵ Department of Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

⁶ Department of Pediatrics, School of Medicine of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

⁷ Hospital Pequeno Príncipe, Paraná, Brazil

⁸ Hospital Infantil Albert Sabin, Ceará, Brazil

⁹ Department of Análises Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

¹⁰ Department of Biochemistry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

¹¹ INAGEMP, Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, Brazil

Address correspondence to:

Lavinia Schüler-Faccini
Serviço de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil
Phone +55 51 3359-8011
E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

ABSTRACT

Introduction: Maple syrup urine disease (MSUD) is a severe genetic condition associated with high levels of branched-chain amino acids. The Brazilian neonatal screening program does not include the diagnosis and treatment of MSUD. **Objective:** To draw a profile of aspects related to the diagnosis and treatment of Brazilian patients who received a diagnosis of MSUD between 1992 and 2011. **Methods:** In this retrospective study, patients were identified through a search of records from a national reference laboratory for the diagnosis of MSUD and through contact with other medical genetics services across Brazil. Data were collected by means of a chart review. **Results:** Eighty-three patients from 75 families were enrolled in the study (median age 3 years; interquartile range, 0.57–7). Median age at onset of symptoms was 10 days (IQR 5–30), whereas median age at diagnosis was 60 days (IQR 29–240, $p=0.001$). Only three (3.6%) patients were diagnosed before the onset of clinical manifestations. A comparison between patients with ($n=12$) and without ($n=71$) an early diagnosis show that early diagnosis is associated with the presence of positive familial history and decreased prevalence of clinical manifestations at the time of diagnosis, but not with a better outcome. Overall, 98.8% of patients have some psychomotor or neurodevelopmental delay. **Conclusion:** In Brazil, patients with MSUD receive a late diagnosis and show neurological compromise and poor survival even with an early diagnosis. We suggest that specific public policies for rare diseases should be developed and implemented in the country.

Keywords: Maple syrup urine disease, MSUD, inborn errors of metabolism, diagnosis.

Introduction

Maple syrup urine disease (MSUD) is an autosomal recessive genetic disorder caused by deficient activity of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex (BCKDC). Deficiency of this enzyme complex leads to high levels of the branched-chain amino acids (BCAA) leucine, valine, and isoleucine, which are particularly toxic to the central nervous system (CNS). The worldwide incidence of MSUD is estimated at 1 in 185,000 live births (Chuang and Shih, 2001).

The classic form of MSUD is most severe, and accounts for 80% of cases. In this form, symptoms first occur between the 4th and 7th day of life, and often include respiratory changes, encephalopathy, the characteristic odor, seizures, and coma (Saudubray and Charpentier 2001). In the acute phase, depending on leucine levels and clinical conditions, BCAA-free formula followed by isoleucine and valine supplementation should be made; if does not work, intervention such as peritoneal dialysis, hemodiafiltration or hemodialysis may be required; if adequate treatment is not provided, the patient may die or develop severe neurologic sequelae. During the maintenance phase, treatment consists of dietary BCAA restriction and supplementation with thiamine and a BCAA-free formula (Jouvet et al 2001). Liver transplantation may be an option (Serra et al 2010).

Early diagnosis of MSUD during the asymptomatic stage (made possible by neonatal screening or family screening), coupled with early institution of therapy, significantly modifies the natural course of the disease (Morton et al 2002). In Brazil, however, MSUD is not part of the National Newborn Screening Program, and BCAA-free formula, a high-cost product, is not included in any list of drugs for dispensing through the public health system (called Unified Health System – SUS). The laboratory

tests required for diagnosis of this condition are also not made available through the SUS, and can only be carried out at a few university centers or private laboratories. Furthermore, there are no data on the prevalence of this disease in Brazil.

The objective of this study was to draw a profile of Brazilian MSUD patients so as to contribute to the consolidation of specific public policies for rare diseases.

Methods

This study was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Research Ethics Committee and was conducted in accordance with all current rules for clinical research.

Patients were identified from the records of the Inborn Errors of Metabolism Laboratory of the HCPA Medical Genetics Service (LREIM-HCPA), a university-based service that serves as a national referral center for the diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism, and from the records of the Inborn Errors of Metabolism Hotline (SIEM) run by the Medical Genetics Service (Brustolin et al 2006). We also contacted professionals from other genetics centers and services across Brazil. LREIM-HCPA probably accounts for most of the MSUD diagnoses made in Brazil; the necessary workup is made at no cost to the patient or attending physician, and is usually paid for by research funding. Quantitation of BCAAs by high-performance liquid chromatography (HPLC) have been made available by this laboratory since 1994; automatic amino acid analysis and tandem mass spectrometry are also currently available, but alloisoleucine detection is no longer performed. The SIEM is a toll-free telephone hotline, established in 2001, that provides information to physicians and other healthcare providers involved in the diagnosis and treatment of patients with a suspected or confirmed diagnosis of IEMs.

The criteria for inclusion were as follows: 1) a significant increase in blood BCAA levels, on more than one measurement, as determined by a gold-standard method [HPLC-based BCAA quantitation and/or automatic amino acid analyzer and/or tandem mass spectrometry]; OR a clinical presentation consistent with MSUD (when only one measurement of BCAA levels was available); AND 2) establishment of a biochemically confirmed diagnosis between 1992 and 2011.

The data collection forms were filled out for each patient by their attending physician or one of the study investigators. Information was obtained retrospectively by means of a review of available patient records and charts. For deceased patients, the date of the last available record was considered the date of study enrollment.

Definition of study variables

Diagnosis was considered “early” if the patient had been diagnosed before the 15th day of life, as this is considered to be one of the factors associated with normal neurological development in patients with MSUD (Serra et al 2010). The duration of disease until diagnosis was defined as the time elapsed between the onset of clinical manifestations and the biochemical diagnosis of MSUD.

Assessment of the presence or severity of psychomotor and neurodevelopmental delay was based on the impressions of each patient’s attending neurologist or pediatrician. MSUD was classified into forms according to the criteria usually cited in the literature (Chuang and Shih 2001).

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 18.0 software environment. Variables were only taken into account for

analysis if data were available for at least 60% of the sample.

For descriptive analysis, data were expressed as absolute and relative frequencies. Asymmetrically distributed continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges. The chi-square test and Fisher's exact test were used to determine associations between categorical variables. The Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests were used for comparison of the medians of different characteristics. The significance level was set at 5%.

Results

One hundred and nineteen patients with clinical or laboratory evidence suggestive of MSUD (“potential MSUD”) were identified. Of these, 83 met our inclusion criteria (Figure 1).

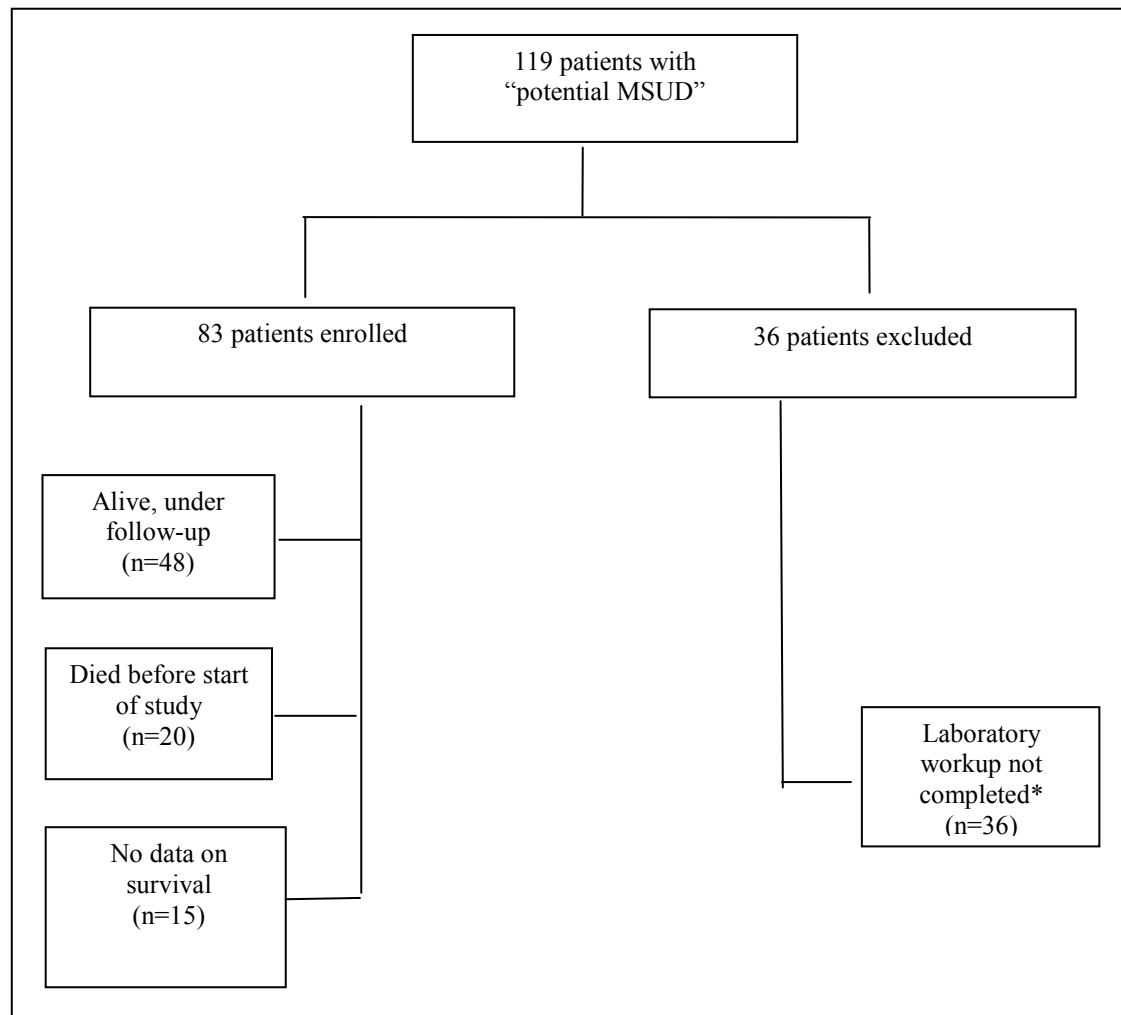


Figure 1: Sample selection algorithm.

**Patients with clinical manifestations consistent with MSUD, but no diagnostic confirmation (n=4/36); transient increase in BCAA levels with no clinical manifestations (n=6/36); increased BCAA levels on neonatal screening, but no follow-up (n=11/36); physician-reported confirmed diagnosis of MSUD, but no information on diagnostic workup or clinical manifestations (n=15/36).*

The patients enrolled in the study came from all five regions of Brazil. Median age at inclusion was 3 years (IQR 0.57–7.00 years; range, 30 days–23 years). Forty-six (55.4%) were male, 75 (90.4%) were unrelated and 14 (18.7%) had a family history of MSUD. Consanguinity was reported in 17 families (22.7%).

Diagnosis

Median age at diagnosis was 60 days (IQR 29–240 days; range, 7 days–10 years). Median leucine levels at diagnosis were 1693 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 965–2836 $\mu\text{mol/L}$; reference range, 80–200 $\mu\text{mol/L}$).

Eighty patients (96.4%) had clinical manifestations of MSUD at the time of diagnosis (median age at symptom onset, 10 days; IQR 5–30 days; range, 1 day–2 years). The most common manifestations were abnormal muscle tone (52.5%) and seizures (51.2%). Other initial symptoms included hypoactivity (50%), poor feeding (48.7%), poor sucking (48.7%), changes in respiratory pattern (48.7%), characteristic odor (42.5%), lethargy (41.2%), metabolic acidosis (31.2%), vomiting (30.0%), and encephalopathy (20.0%). The characteristic odor of MSUD was reported by health care providers as a strong, “soy sauce-like,” “caramel-like,” or sweet scent, which was most detectable in patients hospitalized due to metabolic decompensation. There was a statistically significant difference between median age at symptom onset and median age at diagnosis ($p=0.001$).

Figure 2 shows the distribution of the number of diagnoses made per year, revealing an upward trend in diagnoses over the course of the study period. However, comparison of median age at diagnosis between 1992 and 2001 (90 days; IQR 36–270; $n=31$) and between 2002 and 2011 (53 days; IQR 20–202; $n=52$) revealed no statistically significant difference ($p=0.053$). Median time elapsed between symptom onset and diagnosis was 60 days (IQR 28–240) over the first decade of the study and 37 days (IQR 9–180) during the second decade ($p=0.075$). Considering all MSUD patients who were alive as of 2011 ($n=48$), 13 had been diagnosed between 1992 and 2001 and 35 between 2002 and 2011.

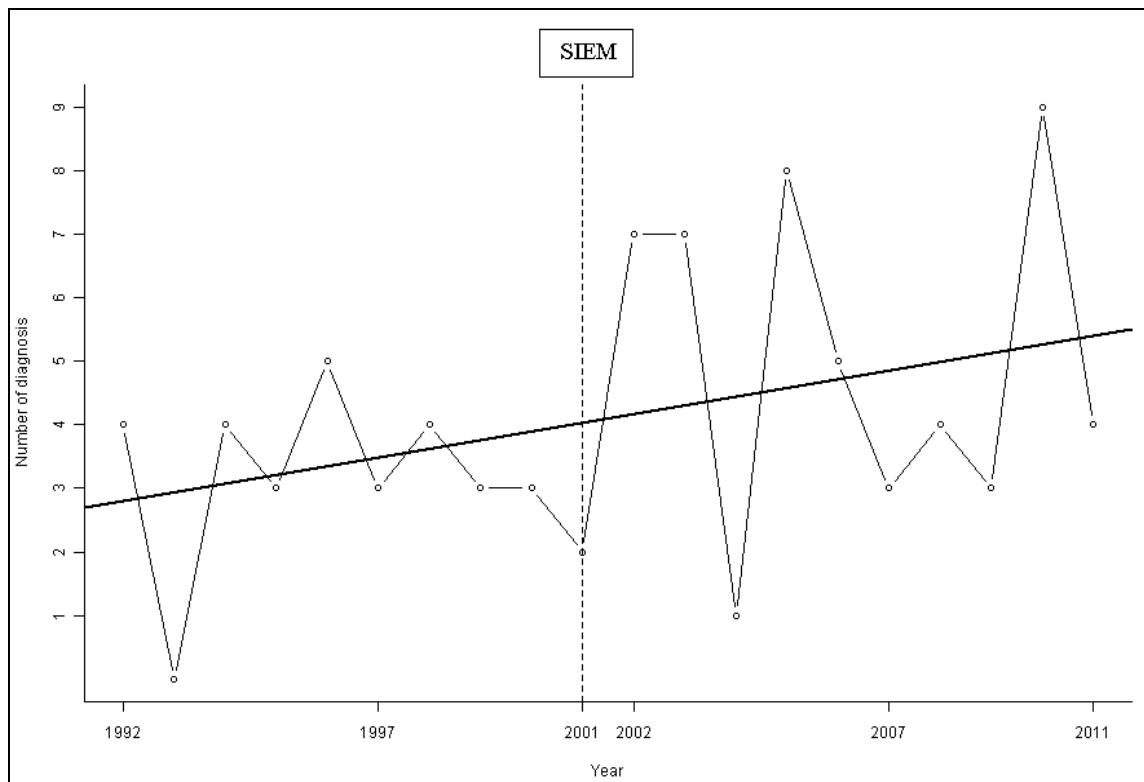


Figure 2: Number and trendline of MSUD diagnoses in Brazil (1992-2011).

**SIEM is a toll-free telephone hotline, established in 2001, that provides information to physicians and other healthcare providers involved in the diagnosis and treatment of patients with a suspected or confirmed diagnosis of IEMs.*

Twelve patients were diagnosed before the 15th day of life (“early diagnosis”). In three of these cases, diagnosis was made before symptom onset thanks to neonatal screening at a private laboratory; at the time of writing, one of these patients is 4 years old and has normal neurological and psychomotor development, the other two patients have mild (age=1 year) and moderate (age=6 years) psychomotor and neurodevelopmental delay respectively. Table 1 presents a comparison between patients with and without an early diagnosis of MSUD.

Table 1: Influence of early diagnosis on the course of MSUD*

	Early diagnosis (n=12)	Late diagnosis (n=71)	P
Positive family history (n=14/83)	5/12 (41.6%)	9/71 (12.6%)	0.034
Severity of developmental delay (n=58/83):			
None (n=1)	1/12 (8.3%)	0/46 (0%)	
Severe (n=15)	2/12 (16.7%)	13/46 (28.3%)	0.230
Moderate (n=20)	4/12 (33.3%)	16/46 (34.8%)	
Mild (n=22)	5/12 (41.7%)	17/46 (37.0%)	
Leucine \geq1000 μmol/L at diagnosis (n=53/73)	9/12 (75.0%)	44/61 (72.1%)	0.716
Symptoms present at diagnosis (n=80/83)	9/12 (75%)	71/71 (100%)	0.02
Diagnosis period (n=83/83):			
1992–2001 (n=31)	2/12 (16.7%)	29/71 (40.8%)	
2002–2011 (n=52)	10/12 (83.3%)	42/71 (59.1%)	0.195
Survival as of 2011 (n=68/83)			
Alive (n=48)	9/12 (75.0%)	39/56 (69.6%)	0.866
Dead (n=20)	3/12 (25%)	17/56 (30.4%)	

*Early diagnosis: diagnosis of MSUD made before the 15th day of life.

Clinical manifestations

The most common clinical manifestations at the time of patient enrollment were psychomotor and neurodevelopmental delay (98.8%) and poor nutritional status (74.7%). Two patients were overweight.

Median age at diagnosis was not significantly associated with severity of developmental delay (n=58/83; p=0.31), nor were elevated leucine levels (n=57/73; p=0.961).

Seventy-three (88.0%) patients had classic MSUD (median age at diagnosis, 60 days; IQR 27.5–180 days), eight (9.6%) had intermediate MSUD (median age at diagnosis, 257 days; IQR 33.7–668 days), and two (2.4%) had intermittent MSUD (age at diagnosis, 6 and 7 years respectively).

Treatment

Fifty-eight (69.9%) patients were being managed by neurologists, 56 (67.5%) by medical geneticists, 49 (59.0%) by pediatricians, and 46 (55.4%) by dietitians. Other professionals involved in patient management and follow-up included neonatologists, gastroenterologists, physician nutrition specialists, speech and language pathologists, and physical therapists.

The patients in our sample received follow-up at 16 treatment centers, with a median of five patients per center (IQR 1.75–6.5). In 62 out of 73 patients (74.7%), use of an MSUD-specific metabolic formula was reported. Three patients had undergone liver transplantation; in two cases, the procedure was performed in Brazil. Thirty-seven patients (59.7%) received the formula regularly (median age, 5 years; IQR 1-7,5 years); those who reported failures in formula supply had a median age of 2 years (IQR 0,5-5,00). Median time elapsed between diagnosis and receipt of the formula was 17.5 days (IQR 5.75–30 days). There was not a significant association between severity of developmental delay and regularity of formula supply ($n=40/62$, $p=0.074$).

Deaths

Of the patients for which data were available ($n=68$), 20—all with classic MSUD—died before the start of the study. Median age at death was 225 days (IQR 127.5–365 days). There was no statistically significant correlation between fatal outcome and leucine levels at diagnosis ($p=0.568$).

Discussion

To the best of our knowledge, this was the first study to outline a profile of Brazilian patients with MSUD. As diagnosis of these patients is usually not established by means of enzyme activity assays or DNA analysis and aloisoleucine measurement is not available in Brazil, the inclusion criteria were quite restricted. This may at least partly account for the predominance of classic MSUD and symptomatic patients in our sample. The sole reason for exclusion of patients from the sample—incomplete laboratory workup—is also worth stressing, as it reveals that health care providers are not fully aware of the steps that should be followed for proper diagnostic workup of MSUD, and the absence of a network for investigation of MSUD cases in the country.

In countries where MSUD is included in neonatal screening, patients are usually diagnosed before the 10th day of life (Morton et al 2002; Simon et al 2006). Conversely, in countries where MSUD is not included in public neonatal screening strategies, such as Brazil, diagnosis is usually delayed, occurring at ages similar to those reported for our sample (Pangkanon et al 2008; Lee et al 2008). As expected, patients with a positive family history were tested earlier than patients with no family history of MSUD; this was probably due to genetic counseling of families who have already had one child with the condition and are thus aware of the risk of recurrence and the need for early investigation.

Our study found an upward trend in the number of MSUD diagnoses over the past decade, which coincided with the establishment of the SIEM hotline and the implementation of a public neonatal screening program by the Brazilian Ministry of Health (Brazil 2001). The reasons behind this upward trend are unknown, but it may reflect greater awareness of IEMs in general by health care providers, as well as greater awareness of the early clinical manifestations of these conditions. Nevertheless, the

increase was not statistically significant, and there was no significant difference in age at diagnosis between the two periods, which corroborates our belief that a substantial portion of MSUD patients continue to die undiagnosed and untreated in Brazil.

Psychomotor and neurodevelopmental delay was detected in practically all patients in the sample; this was likely due to delayed diagnosis and/or inadequate treatment. Just over half of patients who received the MSUD-specific metabolic formula reported that the formula was supplied regularly. However, most patients had inadequate nutritional status. It bears stressing that MSUD patients should always be followed by dietitians, and only half of the patients in our sample had the support of a dietitian (Valadares et al 2006). Actually, most patients who receive metabolic formula are monitored by dietitians—data not shown. Neurologists were the professionals most often responsible for patient follow-up, which may be secondary to the high frequency of developmental delay in this sample.

Time between diagnosis and receipt of the metabolic formula is long and variable. When patients are diagnosed in the acute stage of the disease, during a hospital admission due to metabolic decompensation, they are likely to start receiving the metabolic formula on the date of diagnosis (if the formula is available at the hospital, of course). Conversely, patients who were diagnosed at a non-acute stage of the disease and are treated on an outpatient basis are likely to receive the formula only much later; in fact, these patients usually secure access to the metabolic formula through litigation. Again, it should be stressed that use of the BCAA-free formula is essential, as it provides the amount of protein required for proper growth and development (Ramon; Jauregui, 2005).

Leucine levels at diagnosis were high, with a median value of 1693.00 $\mu\text{mol/L}$. Leucine levels in excess of 1000 $\mu\text{mol/L}$ are considered critical, as they may produce

irreversible damage or even death (Simon et al 2006; Heldt et al 2005; Hoffmann et al 2006). However, there was no significant association between severity of developmental delay and leucine levels at diagnosis. This may be justified by the fact that long-term metabolic control is considered a more decisive determinant of psychomotor and cognitive development than leucine levels at diagnosis (Hoffmann et al 2006).

In this study, the advantage of an early diagnosis appears to have been lost due to a lack of short and long-term clinical management facilities. As reported for Filipino patients by Lee et al (2008), no clinical protocol for management of the acute stage is available in Brazil, and patients do not receive the metabolic formula properly. Conversely, in a study by Morton et al (2002) in which patients have access to the formula and a clinical protocol was followed in the acute stage of the disease, the overall outcome was better and patients reached a more adequate development. Inclusion of MSUD in the range of conditions detected by public neonatal screening is essential to ensure a favorable prognosis for MSUD patients, but would still not suffice. Efforts should be made to develop treatment protocols that can be followed by health care providers even in local hospitals, as well as to make available the metabolic formula to all patients. A multidisciplinary team of professionals trained to monitor MSUD patients throughout the life course is also necessary. We believe this will only be possible with the implementation of a national program for diagnosis and management of rare diseases in the country.

Acknowledgements

The authors would like to thank the professionals at the contributing Genetics Centers that took part in this study: Dr. Clarissa Bueno, Dr. Eugênio Grillo, Dr. Fernando Kok,

Dr. Elke Miranda, Dr. Eugênia Valadares, Dr. Hélio Rocha, Dr. Luiz Roberto da Silva, Dr. Maria Angelica Lima, Dr. Gisele Luzzi, Dr. Carlos Steiner, Dr. Emerson Santana, Dr. André Barbosa, Dr. Raquel Boy, Dr. Regina Célia Duarte and Dr. Vânia Prazeres. We would also like to thank the staff at the Medical Genetics Service, LREIM, and SIEM-HCPA for their support and cooperation. This study was supported by the Brazilian Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the the Brazilian National Council of Scientific and Technological Development (CNPq).

References

Brustoli S, Souza C, Puga AC, et al (2006) Assessment of a Pioneer Metabolic Information Service in Brazil. *Community Genet* **9**:127-132.

Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 822/GM. Em 06 de junho de 2001. [online]. Disponível na internet via UDR: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>. Arquivo capturado em 10 de fevereiro de 2012.

Chuang DT, Shih VE (2001) Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Sriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, p.1971 -1995.

Heldt K, Schwahn A, Marquardt I, et al (2005) Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab* **84**: 313-316.

Hoffmann B, Helbilng C, Sadewaldt P, et al (2006) Impact of Longitudinal Plasma Leucine Levels on the Intellectual Outcome in Patients with Classic MSUD. *Pediatr Res* **59**: 17-20.

Jouvet P, Jugie M, Rabier D et al (2001) Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple urine syrup disease. *Intensive Care Med* **27** 1798-1806.

Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, et al (2008) Maple syrup urine disease (MSUD) – Clinical profile of 47 Filipino patients. *JIMD Short Report* # **135**.

Liascovich R, Rittler M, Castilha EE (2001) Consanguinity in South America: demographic aspect. *Hum Hered* **151**: 27-34.

Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, et al (2002) Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* **109**: 999-1008.

Pangkanon S, Charoensiriarana W, Sangtawesin V (2008) Maple Syrup Urine Disease in Thai Infants. *J Med Assoc Thai* **91**: S41-44.

Ramon L, Jauregui I (2005) Enfermedad de jaraqui de arce: uma entidade rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético. *An Med Interna* **22**: 493-497.

Saudubray JM, Charpentier C (2001) Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Sriver CR, Beaudet A, Sly W, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, p. 327-400.

Serra JD, Sánchez FA, Visus FSV (2010) “Enfermidades de orina de jarabe arce”. In: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Eddiciones Ergon, p. 487-498.

Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, et al (2006) Maple Syrup urine disease: favorable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* **29**: 532-537.

Strauss KA, Wardley B, Robinson DL, et al (2010) Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism*. **99**(4): 333-345.

Valadares EG, Giannetti JG, Refosco LF, et al (2006) Leucínose: doença do xarope de bordo. In: Martins AM, Frangipani BJ, Nicheletti, et al. *Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo*. São Paulo. Segmento Farma, p. 53-58.

8 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Artigo submetido à revista Journal Inherited Metabolic Disease

DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO NO BRASIL: UM PANORAMA DAS DUAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Silvani Herber¹, Ida Vanessa D. Schwartz^{2,3,4,5}, Tatiéle Nalin³, Cristina Brinkmann Oliveira Netto², José Simon Camelo Junior⁶, Mara Lúcia Santos⁷, Erlane Marques Ribeiro⁸, Carmen Regla Vargas^{2,9}, Moacir Wajner^{2,10}, Lavinia Schüller-Faccini^{1,2,3,5,11}, Carolina Fischinger Moura de Souza².

¹ Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³ Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

⁴ BRAIN Laboratório, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

⁵ Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

⁶ Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

⁷ Hospital Pequeno Príncipe, Paraná, Brasil

⁸ Hospital Infantil Albert Sabin, Ceará, Brasil

⁹ Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

¹⁰ Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

¹¹ INAGEMP, Instituto Nacional de Genética Médica Populacional, Brasil

Correspondência para o autor:

Lavinia Schüller-Faccini
Serviço de Genética Médica
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil
Phone +55 51 3359-8011
E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

RESUMO

Introdução: A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é uma doença genética grave associada ao aumento dos aminoácidos de cadeia ramificada. O programa público brasileiro de triagem neonatal não inclui o diagnóstico e o tratamento da DXB.

Objetivo: Caracterizar aspectos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento de pacientes brasileiros com DXB cujo diagnóstico foi realizado entre 1992-2011.

Metodologia: Estudo retrospectivo. Os pacientes foram identificados a partir dos registros de laboratório considerado referência nacional para o diagnóstico de DXB, e de contato com demais serviços nacionais de referência em genética médica. Os dados analisados foram obtidos a partir da revisão de prontuários.

Resultados: Oitenta e três pacientes, oriundos de 75 famílias, foram incluídos no estudo (mediana de idade= 3 anos; IQ₂₅₋₇₅= 0,57-7). A mediana da idade de início dos sintomas foi de 10 dias (IQ= 5-30), enquanto que a mediana da idade ao diagnóstico foi de 60 dias (IQ= 29-240, p= 0,001). Apenas três (3,6%) pacientes foram diagnosticados antes de desenvolverem manifestações clínicas. A comparação entre os pacientes com (n=12) e sem (n=71) diagnóstico precoce mostrou que o mesmo associa-se com a presença de história familiar positiva e diminuição da prevalência de manifestações clínicas ao diagnóstico, mas não com melhor resultado; além disso, a maioria desses diagnósticos foi realizada entre 2002-2011 (n= 10/12). Considerando a amostra total, 98,8% dos pacientes apresentam atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. **Conclusão:** Os pacientes com DXB são diagnosticados tardiamente no Brasil, de forma que as complicações associadas a esta condição não são prevenidas. Entretanto, existem indícios de que está havendo um melhora gradual desse panorama desde a última década. Os nossos dados indicam que o diagnóstico precoce dessa condição, mesmo que em fase sintomática, associa-se a um melhor prognóstico do paciente. Sugere-se a elaboração de políticas públicas específicas para doenças raras no país.

Palavras chave: Doença da Urina do Xarope do Bordo, DXB, Erros Inatos do Metabolismo, diagnóstico.

Introdução

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é uma doença genética, de herança autossômica recessiva, causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada (CACR). A deficiência deste complexo é responsável pelo acúmulo tecidual dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, valina e isoleucina, os quais são tóxicos especialmente para o sistema nervoso central (SNC). A incidência mundial da DXB é estimada em 1:185.000 nascidos vivos (CHUANG & SHIH, 2001).

A forma clássica da doença é a mais grave e corresponde a 80% dos casos. Nessa forma, os sintomas aparecem entre 4 a 7 dias de vida, sendo frequentes alterações respiratórias, encefalopatia, odor característico, convulsões e coma (SAUDUBRAY & CHARPENTIER, 2001).

Na fase aguda, e de acordo com os níveis de leucina e condições clínicas, deve-se iniciar dieta livre de AACR seguido por suplementação de isoleucina e valina, caso os níveis de leucina continuem elevados podem ser necessárias intervenções como diálise peritoneal/hemodiálise; se o paciente não for adequadamente tratado, pode evoluir para o óbito ou desenvolver sequelas neurológicas graves. Na fase de manutenção, o tratamento consiste em uma dieta restrita de AACR, suplementada com tiamina e com uma fórmula alimentar isenta de AACR (JOUVE et al 2001). Transplante hepático é uma opção terapêutica (SERRA et al, 2010).

O diagnóstico precoce da DXB e em fase assintomática (possível por triagem neonatal e/ou triagem familiar), aliado à instituição precoce de terapia, altera de forma significativa o curso da doença (MORTON et al, 2002). No Brasil, contudo, a DXB não faz parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal, e a fórmula isenta em AACR, que é de alto custo, não está incluída em quaisquer das listas públicas de dispensação de

medicamentos. Os exames necessários para o diagnóstico dessa condição também não são disponibilizados pelo sistema público de saúde, podendo ser realizados em poucos centros universitários ou por laboratórios privados. Também não há, no Brasil, dados disponíveis sobre a prevalência da doença.

O presente estudo tem como objetivo caracterizar de forma inédita os pacientes brasileiros com DXB, de forma a contribuir para a consolidação de políticas públicas destinadas a doenças raras.

Metodologia

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, Brasil), e seguiu todas as normas vigentes para condução de pesquisa clínica.

Os pacientes foram identificados a partir dos registros do Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo do Serviço de Genética Médica do HCPA (LREIM-HCPA), laboratório universitário que é centro de referência nacional para diagnóstico e tratamento dos Erros Inatos do Metabolismo, e do Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo desse mesmo Serviço (BRUSTOLIN et al, 2006). Além disso, foram contatados profissionais de outros Centros e Serviços de Genética no Brasil. O LREIM-HCPA provavelmente concentra o maior número dos diagnósticos de DXB realizados no Brasil; a investigação laboratorial é feita sem ônus para o paciente/médico assistente, sendo usualmente custeada por verbas de pesquisa. A quantificação de AACR por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) é disponibilizada, por esse laboratório, desde 1994, mas a análise de aloisoleucina não se encontra disponível. O SIEM, por sua vez, é um serviço telefônico gratuito, criado em 2001, que presta informações para médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e

tratamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de EIM.

Os critérios para inclusão no estudo compreendiam: 1) presença de aumento significativo dos AACR em sangue, em mais de uma medida, por método considerado padrão ouro [quantificação de aminoácidos por HPLC e/ou auto-analisador de aminoácidos e/ou espectrometria de massa em Tandem]; 2) nos casos em que somente uma medida dos AACR era disponível, o paciente deveria ter quadro clínico compatível com DXB; 3) realização do diagnóstico bioquímico entre 1992 e 2011.

Um formulário para coleta de dados foi preenchido, para cada paciente, pelo médico assistente e/ou um dos pesquisadores do estudo. As informações foram obtidas de forma retrospectiva, a partir da revisão dos prontuários e registros disponíveis. No caso de pacientes que evoluíram para o óbito, a data de inclusão no estudo foi considerada aquela correspondente a sua última avaliação.

Definição de variáveis

A idade de diagnóstico foi considerada precoce caso o paciente tivesse sido diagnosticado antes dos 15 dias de vida, pois este é considerado um dos fatores associados a um desenvolvimento neurológico normal desses pacientes (SERRA et al, 2010).

Em relação à avaliação da presença ou da gravidade do atraso de desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), foi considerada a impressão do neurologista ou do pediatra do paciente. As formas da DXB foram classificadas de acordo com os critérios usualmente referidos pela literatura (CHUANG & SHIH, 2001).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do Programa Statistical Package For Social Sciences SPSS® versão 18.0. Foram analisadas somente as variáveis cujos dados estavam disponíveis para no mínimo 60% da amostra.

A análise descritiva foi realizada com o fornecimento das frequências absolutas e relativas. As variáveis contínuas assimétricas foram apresentadas como mediana com intervalos interquartil (IQ25-75). O Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fischer foram utilizados para associar variáveis categóricas. Os testes de Kruskal Wallis e Mann-Whitney foram utilizados para comparar medianas de diferentes características. O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

Foram identificados 119 pacientes com suspeita clínica e/ou laboratorial de DXB (“possível DXB”), dos quais 83 preenchem os critérios de inclusão no estudo (Figura 1).

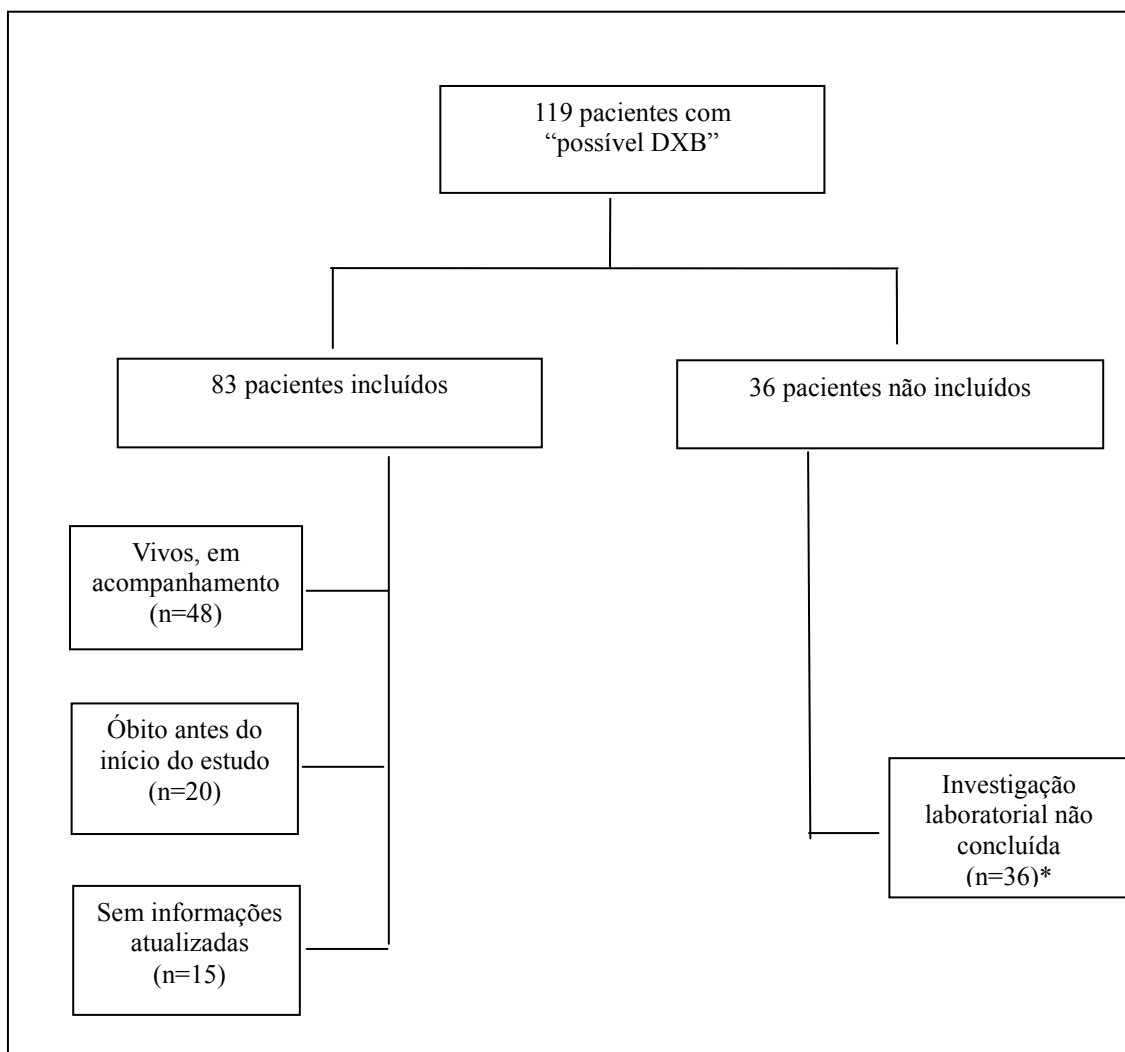


Figura 1: Doença do Xarope do Bordo no Brasil: Algoritmo de seleção da amostra.

* Pacientes com manifestações clínicas sugestivas de DXB, mas sem teste diagnóstico ($n=4/36$); aumento transitório dos AACR associado à ausência de manifestações clínicas ($n=6/36$); teste de triagem neonatal com aumento de AACR, mas sem follow-up ($n=11/36$); relato, por parte do médico assistente, de diagnóstico confirmado de DXB, mas sem informações sobre o teste diagnóstico utilizado e/ou manifestações clínicas ($n=15/36$).

Os pacientes incluídos no estudo eram oriundos de todas as regiões brasileiras e apresentavam mediana de idade de 3 anos (IQ25-75= 0,57-7; amplitude= 30 dias-23 anos). Quarenta e seis (55,4%) eram do sexo masculino, 75 (90,4%) eram não-relacionados e 14 (18,7%) famílias apresentavam recorrência de DXB. Consanguinidade parental foi descrita em 17 (22,7%) famílias.

Diagnóstico

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 60 dias (IQ25-75= 29-240; amplitude= 7 dias-10 anos). Em relação ao valor da leucina ao diagnóstico, a mediana foi de 1693 $\mu\text{mol/L}$ (IQ25-75= 965- 2836 $\mu\text{mol/L}$; valores de referência= 80-200).

Oitenta (96,4%) pacientes apresentavam manifestações clínicas ao diagnóstico (mediana de idade de início dos sintomas= 10 dias; IQ25-75= 5-30; amplitude= 1 dia-2 anos), sendo as mais frequentes a ocorrência de alteração do tônus muscular (52,5%) e de convulsões (51,2%). Outros sintomas iniciais apresentados pelos pacientes foram hipoatividade (50%), recusa alimentar (48,7%), sucção débil (48,7%), alteração do padrão ventilatório (48,7%), odor característico (42,5%), letargia (41,2%), acidose metabólica (31,2%), vômitos (30,0%) e encefalopatia (20,0%). O odor característico foi relatado pelos profissionais da saúde como cheiro forte, cheiro similar a “molho shoyo“, cheiro de caramelo ou adocicado, sendo que o odor era mais detectável quando o paciente internava por descompensação metabólica. Houve diferença estatisticamente significativa entre a mediana da idade de início dos sintomas e a do diagnóstico ($p=0,001$).

A distribuição do número de diagnósticos/ano é ilustrada na Figura 2, e mostra uma tendência no aumento do número de diagnóstico ao longo do período do estudo. Quando comparadas as medianas da idade ao diagnóstico entre 1992-2001 (90 dias; IQ25-75= 36-270; $n= 31$); e entre 2002-2011 (53 dias; IQ25-75= 20-202; $n= 52$), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($p= 0,053$). Na primeira década, a mediana do tempo de doença até o diagnóstico foi de 60 dias (IQ25-75= 28-240), e, na segunda, trinta e sete dias (IQ25-75= 9-180 dias; $p=0,075$). Considerando os pacientes com DXB vivos em 2011 ($n= 48$), treze foram diagnosticados entre 1992-2001 e 35 entre 2002-2011.

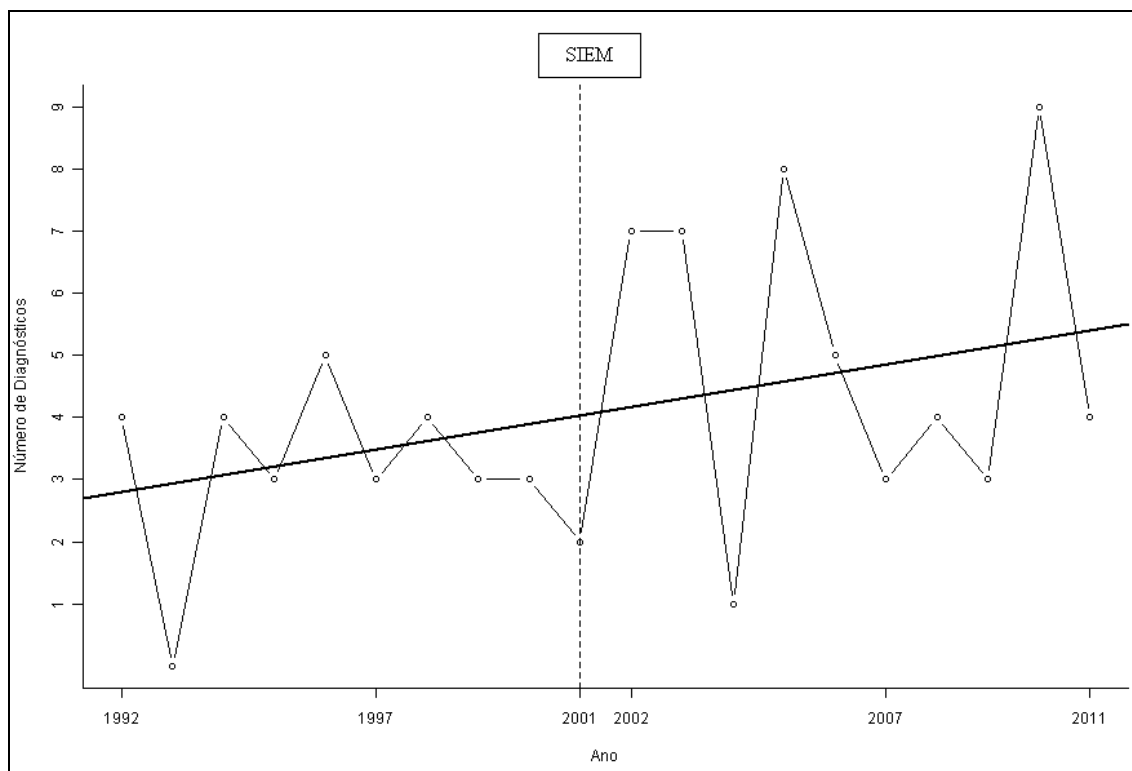


Figura 2: Doença da Urina do Xarope do Bordo no Brasil: número de diagnósticos por ano e linha de tendência.

**O SIEM é um serviço telefônico gratuito, criado em 2001, que presta informações para médicos e demais profissionais da saúde envolvidos no diagnóstico e tratamento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de EIM.*

Doze pacientes foram diagnosticados antes dos 15 dias de vida (“diagnóstico precoce”), sendo que, em três casos, o diagnóstico, em fase assintomática, foi feito por triagem neonatal realizada em laboratório privado; atualmente, uma dessas pacientes está com 4 anos de idade e apresenta DNPM adequado, enquanto que os outros dois apresentam ADNPM leve (idade= um ano) e moderado (idade= 6 anos). Na Tabela 1 são apresentados os dados relativos à comparação entre os pacientes com e sem diagnóstico precoce.

Tabela 1: Influência do diagnóstico precoce no curso da DXB*

	Diagnóstico Precoce (n=12)	Diagnóstico Tardio (n=71)	P
História familiar positiva (n=14/83)	5/12 (41,6%)	9/71 (12,6%)	0,034
Gravidade do ADNPM (n=58/83):			
-ausente (n= 1)	1/12 (8,3%)	0/46 (0%)	
-grave (n= 15)	2/12 (16,7%)	13/46 (28,3%)	0,230
-moderado (n= 20)	4/12 (33,3%)	16/46 (34,8%)	
-leve (n= 22)	5/12 (41,7%)	17/46 (37,0%)	
Leucina \geq 1.000 μmol/L ao diagnóstico (n=53/73)	9/12 (75,0%)	44/61 (72,1%)	0,716
Presença de sintomatologia ao diagnóstico (n=80/83)	9/12 (75%)	71/71 (100%)	0,02
Período de Diagnóstico (n= 83/83):			
-1992-2001 (n=31)	2/12 (16,7%)	29/71 (40,8%)	
-2002-2011 (n=52)	10/12 (83,3%)	42/71 (59,1%)	0,195
Sobrevida em 2011 (n=68/83)			
-Vivos (n= 48)	9/12 (75,0%)	39/56 (69,6%)	0,866
-Óbitos (n= 20)	3/12 (25%)	17/56 (30,4%)	

**Diagnóstico Precoce: realizado antes de 15 dias de vida, Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM).*

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais frequentes no momento da inclusão do paciente no estudo foram ADNPM (98,8%) e estado nutricional inadequado (74,7%), sendo que dois pacientes apresentavam sobrepeso.

Quando comparada a mediana da idade ao diagnóstico com a gravidade do ADNPM não há diferença estatisticamente significativa (n= 58/82; p=0,31). Também

não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os valores de leucina ao diagnóstico em relação ao grau de ADNPM (n=58/73; p=0,961).

Em relação às formas da doença, 73 (88,0%) pacientes apresentavam a forma clássica (mediana de idade ao diagnóstico= 60 dias, IQ25-75= 27,5-180), 8 (9,6%) apresentavam a forma intermediária (mediana de idade ao diagnóstico= 257 dias, IQ25-75=33,7-668), e 2 (2,4%) apresentavam a forma intermitente (idades ao diagnóstico= 6 e 7 anos, respectivamente).

Tratamento

Cinquenta e oito (69,9%) pacientes eram acompanhados por neurologistas, 56 (67,5%) por geneticistas, 49 (59,0%) por pediatras, e 46 (55,4%) por nutriólogos. Outros profissionais identificados no acompanhamento dos pacientes foram: Neonatologista, Gastroenterologista, Nutrólogo, Fonoaudiólogo, Fisioterapeuta.

Dezesseis Centros de Tratamento acompanhavam tais pacientes, com mediana de 5 pacientes por centro (IQ25-75= 1,75-6,5). Em 62/73 pacientes (74,7%), havia o relato de uso da fórmula metabólica específica. Três pacientes haviam sido submetidos à transplante de fígado, sendo que, em 2 casos, o procedimento foi realizado no Brasil. Trinta e sete pacientes (59,7%) referiram recebimento regular da fórmula (mediana de idade= 5 anos; IQ25-75=1-7,5); os pacientes que referiram falhas no fornecimento apresentavam mediana de idade= 2 anos IQ25-75=0,5-5). A mediana do tempo transcorrido desde o diagnóstico até o recebimento da mesma foi de 17,50 dias (IQ25-75= 5,75-30). Quando comparada a gravidade do ADNPM com a regularidade do fornecimento da fórmula (n=40/62), não foi identificada diferença estatisticamente significativa (p=0,074).

Óbitos

Dos pacientes com informações disponíveis (n= 68), vinte, todos com a forma

clássica, evoluíram para óbito antes do início do estudo. A mediana de idade do óbito foi de 225 dias (IQ25-75= 127,5-365 dias). Não houve diferença estatística ($p=0,568$) entre ocorrência de óbito e valor de leucina ao diagnóstico.

Discussão

Este é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, sobre a caracterização de pacientes brasileiros com DXB. Como o diagnóstico desses pacientes geralmente não é feito por meio de análise da atividade enzimática ou de DNA, e como a dosagem de aloisoleucina não se encontra disponível no Brasil, os critérios de inclusão utilizados foram bastante restritos. Isto pode explicar, pelo menos parcialmente, o predomínio de formas clássicas e de pacientes sintomáticos em nossa amostra. Chama a atenção, também, a causa única de exclusão dos pacientes: investigação laboratorial incompleta, fato que revela o desconhecimento dos profissionais da saúde sobre os passos a serem seguidos na investigação diagnóstica, e a ausência de uma rede que possibilite a investigação desses casos no país.

Em países onde a DXB é rastreada pela triagem neonatal, os pacientes são usualmente diagnosticados antes dos 10 dias de vida (Morton et al 2002; Simon et al 2006). No entanto, em países onde a DXB não está incluída no teste de triagem neonatal público, como no Brasil, o diagnóstico costuma ser mais tardio, em idade semelhante àquela por nós encontrada (Pangkanon et al 2008; Lee et al 2008). Os pacientes com história familiar positiva, como esperado, realizaram o teste mais precocemente quando comparados aos pacientes sem história familiar - isto provavelmente é devido ao aconselhamento genético das famílias que já tiveram um filho com a doença, os quais estão cientes do seu risco de recorrência e da necessidade de investigação precoce de um novo filho.

Em relação ao número de diagnósticos, nosso estudo demonstrou uma tendência de aumento desses valores na última década, coincidente com a criação do SIEM e com a portaria do Ministério da Saúde brasileiro implementando o programa de triagem neonatal público (Brasil 2001). As razões para esse aumento não são conhecidas, mas podem refletir um melhor conhecimento dos profissionais da saúde sobre os EIM em geral, e sobre as manifestações clínicas precoces dessas doenças em particular. Entretanto, esse aumento não foi estatisticamente significativo, assim como não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade de diagnóstico nos dois períodos, o que corrobora a nossa percepção de que uma gama importante de pacientes com DXB continua evoluindo para óbito, sem diagnóstico (e, portanto, sem tratamento adequado) no Brasil.

O ADNPM foi identificado em praticamente todos os pacientes incluídos, fato que deve estar relacionado ao diagnóstico tardio e/ou às falhas no tratamento. O recebimento da fórmula foi considerado regular em pouco mais da metade dos pacientes que a utilizavam. No entanto, o estado nutricional foi considerado inadequado para a maioria deles. Frisamos que os pacientes com DXB devem ser sempre acompanhados por nutricionistas (Valadares et al 2006), o que aconteceu em somente metade dos nossos pacientes (a maioria dos pacientes que recebe fórmula é acompanhado por nutricionistas, dados não mostrados). O neurologista foi o profissional que mais comumente acompanhou os pacientes, o que pode ser secundário à alta frequência de ADNPM.

O tempo transcorrido desde diagnóstico até o recebimento da fórmula é longo e variável. Provavelmente quando o paciente é diagnosticado em fase aguda, durante internação hospitalar por descompensação metabólica, começa a receber a fórmula no mesmo dia do diagnóstico (naturalmente, quando o hospital dispõe desta). Este período,

por outro lado, provavelmente é muito maior para os pacientes atendidos ambulatorialmente, diagnosticados fora da fase aguda, os quais costumam receber a fórmula por via judicial. Ressalta-se que a fórmula isenta de AACR é fundamental para atingir a quantidade de proteína necessária para o desenvolvimento e crescimento do paciente (Ramon; Jauregui, 2005).

O valor da leucina ao diagnóstico apresentou valores elevados com mediana de 1693,00 $\mu\text{mol/L}$. A concentração de leucina acima de 1.000 $\mu\text{mol/L}$ é considerada um valor crítico que pode causar danos irreversíveis e levar o paciente à óbito (Simon et al 2006; Heldt et al 2005; Hoffmann et al 2006). Não encontramos diferença quando relacionamos a gravidade do ADNPM e o aumento da leucina no teste diagnóstico. Isso pode ser justificado pelo fato de o controle metabólico a longo prazo ser considerado um fator mais decisivo no desenvolvimento psicomotor e cognitivo dos pacientes do que o nível de leucina ao diagnóstico (Hoffmann et al 2006).

Em nosso estudo, a vantagem do diagnóstico precoce parece ter sido perdida pela falta de gestão clínica a longo prazo. Os pacientes não seguem um protocolo clínico de tratamento da fase aguda nem recebem a fórmula corretamente, e o desfecho ADNPM ocorreu em quase todos os pacientes, semelhante ao estudo de Lee e cols (2008). Em contraste, o estudo de Morton e cols (2002), no qual os pacientes tinham acesso à fórmula e seguiram um protocolo clínico na fase aguda da doença, o desfecho foi um desenvolvimento mais adequado. Para garantir um prognóstico favorável para os pacientes de DXB, a inclusão dessa doença no teste do pezinho é fundamental, mas não suficiente - há necessidade de desenvolvimento de um protocolo de tratamento, principalmente na fase aguda, o qual pode auxiliar os hospitais distantes dos centros de referência (onde a maioria dos pacientes é acompanhada). Além disso, é fundamental a disponibilidade da fórmula alimentar para todos os pacientes e uma equipe

multiprofissional treinada para acompanhar o tratamento dos pacientes ao longo da vida. Na concepção dos autores, isto somente será possível mediante a implementação de um programa nacional para doenças raras no Brasil.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos profissionais dos Centros de Genética que contribuíram para o estudo: Dra. Clarissa Bueno, Dr. Eugênio Grillo, Dr. Fernando Kok, Dra. Elke Miranda, Dra. Eugênia Valadares, Dr. Hélio Rocha, Dr. Luiz Roberto da Silva, Dra. Maria Angelica Lima, Dra. Gisele Luzzi, Dr. Carlos Steiner, Dr. Emerson Santana, Dr. André Barbosa, Dra. Raquel Boy, Dra. Regina Célia Duarte e Dra. Vânia Prazeres e à equipe do Serviço de Genética Médica, do LREIM e do SIEM-HCPA pelo apoio e colaboração para esse estudo. Este trabalho foi apoiado Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

Brustolin S, Souza C, Puga AC, et al (2006) Assessment of a Pioneer Metabolic Information Service in Brazil. *Community Genet* **9**:127-132.

Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n.º 822/GM. Em 06 de junho de 2001. [online]. Disponível na internet via UDR: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>. Arquivo capturado em 10 de fevereiro de 2012.

Chuang DT, Shih VE (2001) Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, p.1971 -1995.

Heldt K, Schwahn A, Marquardt I, et al (2005) Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab* **84**: 313-316.

Hoffmann B, Helbilng C, Sadewaldt P, et al (2006) Impact of Longitudinal Plasma Leucine Levels on the Intellectual Outcome in Patients with Classic MSUD. *Pediatr Res* **59**: 17-20.

Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, et al (2008) Maple syrup urine disease (MSUD) – Clinical profile of 47 Filipino patients. *JIMD Short Report* # **135**.

Liascovich R, Rittler M, Castilha EE (2001) Consanguinity in South America: demographic aspect. *Hum Hered* **151**: 27-34.

Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, et al (2002) Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* **109**: 999-1008.

Pangkanon S, Charoensiriarana W, Sangtawesin V (2008) Maple Syrup Urine Disease in Thai Infants. *J Med Assoc Thai* **91**: S41-44.

Ramon L, Jauregui I (2005) Enfermedad de jaraqui de arce: una entidade rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético. *An Med Interna* **22**: 493-497.

Saudubray JM, Charpentier C (2001) Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, et al, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York, p. 327-400.

Serra JD, Sánchez FA, Visus FSV (2010) “Enfermedades de orina de jarabe arce”. In: Sanjurjo P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas*

hereditárias. Madri: Eddiciones Ergon, p. 487-498.

Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, et al (2006) Maple Syrup urine disease: favorable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis* **29**: 532-537.

Strauss KA, Wardley B, Robinson DL, et al (2010) Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Molecular Genetics and Metabolism*. **99**(4): 333-345

Valadares EG, Giannetti JG, Refosco LF, et al (2006) Leucínose: doença do xarope de bordo. In: Martins AM, Frangipani BJ, Nicheletti, et al. *Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo*. São Paulo. Segmento Farma, p. 53-58.

9 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos neste estudo, podemos concluir:

Características dos pacientes conforme: procedência, sexo, história familiar, consanguinidade dos pais, idade e óbito:

Não foi encontrada uma frequência diferente entre os sexo, o que é esperado pelo padrão recessivo da doença.

Foi encontrada uma frequência de consanguinidade bem maior do que esperado pela população em geral.

Os pacientes com história familiar positiva, como esperado, realizaram o teste mais precocemente quando comparados aos pacientes sem história familiar - isto provavelmente é devido ao aconselhamento genético das famílias

Os pacientes que evoluíram ao óbito antes do início do estudo, tiveram um óbito precoce o que confirma a gravidade da doença e a necessidade de tratamento eficaz.

Em relação a procedência, não parece haver uma concentração maior de DXB nas diferentes regiões do Brasil. O maior número de pacientes no sul e sudeste, é devido a maioria dos laboratórios e Centros de Genética concentrarem-se nestes locais.

Idade do aparecimento dos sintomas, idade do diagnóstico e sintomas mais frequentes:

O início dos sintomas foi precoce, caracterizando a forma clássica da doença. O aparecimento dos sintomas nos primeiros dias de vida confirma a necessidade de realizar o diagnóstico e tratamento precoce, pois o tempo em que o paciente fica sem tratamento leva a sequelas que podem ser irreversíveis.

O ADNPM encontrado na maioria dos pacientes foi mais frequente que o descrito na literatura, esse sintoma poderia ser evitado ou atenuado com o tratamento

mais precoce. Alguns sinais e sintomas característicos de DXB tais como, odor característico e cetonúria, foram pouco relatados em nosso estudo, isso nos leva a pensar que inicialmente não foi dada importância a esses sintomas ou que passaram despercebidos pelo profissional, dificultando o diagnóstico precoce de DXB.

Nosso estudo evidenciou que a maioria dos pacientes tiveram um diagnóstico tardio. O atraso no diagnóstico da DXB pode ser causado por vários fatores, tais como o fato da DXB não fazer parte da Triagem Neonatal básica no Brasil e pela falta de conhecimento dos profissionais diante de um EIM como DXB, além da dificuldade no diagnóstico devido à falta de testes laboratoriais disponíveis nos hospitais do interior do país. No entanto, nosso estudo demonstrou uma tendência de aumento no número de diagnósticos e um diagnóstico mais precoce comparada a década anterior.

Quantificar os valores leucina no teste diagnóstico:

Os valores de leucina encontrados no estudo foram maiores do que o descrito na literatura, onde o diagnóstico é realizado mais cedo através do teste de triagem neonatal.

Tempo levado entre o momento do diagnóstico até o recebimento da fórmula para DXB e qual a regularidade do recebimento desta fórmula:

O tempo transcorrido desde diagnóstico até o recebimento da fórmula é longo e variável. Provavelmente quando o paciente é diagnosticado em fase aguda, durante internação hospitalar por descompensação metabólica, começa a receber a fórmula no mesmo dia do diagnóstico (naturalmente, quando o hospital dispõe desta). Este período, por outro lado, provavelmente é muito maior para os pacientes atendidos ambulatorialmente, diagnosticados fora da fase aguda, os quais geralmente recebem a fórmula por via judicial.

Lembrando que o paciente que não utiliza uma dieta baseada na fórmula apresenta mais possibilidade de apresentar uma descompensação metabólica, o que acarreta em um aumento de internações hospitalares tendo um custo mais elevado ao Estado do que se ele recebesse a fórmula. Além da gravidade e sequelas que uma descompensação metabólica pode trazer ao paciente.

Grau do atraso de desenvolvimento:

A gravidade do ADNPM, provavelmente é o resultado de falhas no tratamento na fase aguda e a longo prazo.

Forma da DXB apresentada pelo paciente

A forma clássica da doença foi identificada na maioria dos casos, como era esperado. Todos os pacientes que evoluíram a óbito apresentarem a forma clássica o que confirma a gravidade desta forma. A forma intermitente foi identificada em apenas dois casos, acreditamos que o sub-diagnóstico ocorre, principalmente, para esta forma da doença por ser a mais difícil de identificar.

Profissionais que acompanham estes pacientes:

O neurologista foi o profissional que mais comumente acompanhou os pacientes, o que pode ser secundário à alta frequência de ADNPM.

O geneticista foi o segundo profissional mais identificado, isso reforça a idéia da dificuldade dos outros profissionais em identificar doenças genéticas. Provavelmente este fato se explica, pois o profissional pensa na doença como sendo rara e não como possível. O Nutricionista acompanham apenas metade dos pacientes, no entanto esse profissional é essencial devido ao tratamento ser baseado no controle de aminoácidos

ingeridos pelo paciente, respeitando a necessidades individuais de cada paciente para que ele possa ter um desenvolvimento adequado. Levando em consideração que a dieta é para toda vida, é necessário um maior envolvimento deste profissional no acompanhamento destes pacientes.

O presente estudo teve algumas limitações, tais como, alguns profissionais não enviaram informações para o estudo, alguns pacientes não são acompanhados periodicamente e a escassez de informações em alguns registros. Além disso, o viés da falta de informações na revisão de registros. No entanto, essas limitações não diminuem a relevância deste trabalho, pois pode traçar um panorama dos pacientes diagnosticados nas duas últimas décadas no Brasil.

10 COMENTÁRIOS FINAIS E PERSPECTIVAS

Acreditamos que as informações do nosso trabalho trazem uma contribuição importante para a melhor compreensão da DXB no Brasil. Além de poder auxiliar a familiarização do profissional da saúde com os sintomas e sinais clínicos mais frequentes e com os procedimentos utilizados no diagnóstico da DXB para que o mesmo possa melhor indicar os pacientes suspeitos para a análise laboratorial e melhor interpretar os resultados das investigações laboratoriais. Acreditamos que ocorre um sub-diagnóstico provavelmente devido à falta de conhecimento nessa área. Além disso, reforçamos a necessidade de incluir DXB no Teste de Triagem Neonatal para que o diagnóstico e o tratamento seja o mais precoce possível, garantindo um melhor desenvolvimento para estes pacientes.

As informações deste estudo continuarão a serem coletadas, pois será incluída em outro projeto intitulado “Rede DXB: implantação de uma rede brasileira de assistência e pesquisa sobre Doença da Urina do Xarope do Bordo”, aprovado pelo edital MCT/CNPq/CT-SAÚDE Nº 57/2010 - Seleção pública de propostas para apoio às atividades de pesquisa em Genética Clínica. Além dos objetivos que foram propostos no presente estudo, o projeto Rede DXB tem como objetivo elaborar protocolos específicos de diagnóstico e tratamento, determinar o genótipo dos pacientes, fazer a associação entre genótipo e fenótipo, caracterizar a qualidade de vida dos pacientes.

11 APÊNDICE

APÊNDICE 1

Formulário de coleta de dados

Projeto: Caracterização de pacientes com Doença da urina do Xarope do Bordo

Pesquisadores responsáveis: Silvani Herber, Carolina Souza e Lavínia Schüler-Faccini

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) sob o número 08-661.

1) Iniciais do paciente: _____

Sexo: __ DN: / / Idade: __ Estado de origem: __ Óbito () Não () Sim

2) Informações fornecidas por:

Telefone:

E-mail:

3) Idade do início dos sintomas: _____

4) Idade do paciente ao diagnóstico: _____

5) Quadro objetivo de sinais e sintomas apresentado pelo paciente:

SINAL E SINTOMA	INICIAIS	ATUAIS	PERDIDO	IDADE DE INÍCIO
Choro fraco				
Alteração do padrão ventilatório				
Sucção débil				
Recusa alimentar				
Hipotonia				
Hipertonia				
Odor anormal				
Letargia				
Coma				
Convulsão				
Perda de peso				
Acidose metabólica				
Lesão de pele				
Desequilíbrio na marcha				
Alteração comportamto				
Assintomático				
ADNPM				
Outros				

6) História familiar de outros casos na família: () SIM () NÃO

7) **Consanguinidade:** () SIM () NÃO

8) **Resultado do AA ao diagnóstico:**

Isoleucina:

Leucina:

Valina:

9) **Recebimento da fórmula para DXB:** () Regular () Irregular () Não recebe:

10) **Tempo entre diagnóstico e recebimento da fórmula:** _____

11) **Acompanhamento por:** () Neurologista () Pediatria () Geneticista ()
Nutricionista

() Enfermeiro () Fisioterapeuta () Fonoaudiólogo Outro: qual:

12) **Estado nutricional (atual, se possível):**

Idade: Peso: Estatura/Altura:

Você considera que o paciente tem crescimento normal? _____

13) **Em relação às internações hospitalares no último ano:**

() Não internou.

() Internação em unidade intensiva. Por quantos dias? _____

() Internação em enfermaria/unidade de internação. Por quantos dias? _____

14) **AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR:**

() Retardo de desenvolvimento leve

() Retardo de desenvolvimento moderado

() Retardo de desenvolvimento grave

15) **Já foi estabelecido qual a forma da doença que o paciente apresenta:**

() Forma neonatal clássica

() Forma intermitente

() Forma intermediária

() Forma responsiva a tiamina

() Não foi estabelecido

APÊNDICE 2



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

--	--

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, de de .

Nome dos Pesquisadores	Assinatura