



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**RAFAELA MAGALHÃES BRITTO**

**LEVANTAMENTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DO  
XAROPE DE BORDO (LEUCINOSE) DIAGNÓSTICADA POR TRIAGEM  
NEONATAL NO ESTADO DA BAHIA**

SALVADOR

2013

**RAFAELA MAGALHÃES BRITTO**

**LEVANTAMENTO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DO  
XAROPE DE BORDO (LEUCINOSE) DIAGNÓSTICADA POR TRIAGEM  
NEONATAL NO ESTADO DA BAHIA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a aprovação no 4º Ano Médico.

**Orientador(a): Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Tatiana Regia Suzana  
Amorim Boa Sorte**

SALVADOR

2013

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por ter me dado forças;

À professora e orientadora deste trabalho, Tatiana Amorim, por ter me norteado e auxiliado de prontidão, ministrando todo o meu trabalho;

Aos meus pais, Silvia e Aníbal, pela motivação incondicional e por acreditarem no meu potencial, e ao meu irmão, Matheus;

À Tomás, pelo companheirismo, apoio e amor, e seus familiares, pelo grande carinho;

Aos meus familiares, pelo carinho e um especial agradecimento para àqueles mais próximos, pela paciência;

Aos meus amigos, por estarem sempre ao meu lado, mantendo a minha auto-estima;

À Ian Souza, pela presteza e auxílio;

Ao prof. Dr. Ney Boa Sorte, pela disponibilização dos prontuários hospitalares;

À Prof<sup>ª</sup>. Alcina Andrade e Prof. Juarez Dias, pelo esclarecimento de dúvidas durante toda a elaboração do trabalho;

À todo o pessoal da APAE, especialmente à Patricia Lessa, pelo acolhimento;

Aos colegas e principalmente aos amigos da faculdade, do 8º e 10º semestre, pelo apoio e compartilhamento de emoções;

Enfim, obrigado a todos os personagens que fazem parte da minha história de vida e que me auxiliaram nos momentos mais difíceis e dividiram os momentos mais felizes.

## RESUMO

A Doença da Urina do Xarope do Bordo é um erro inato metabólico que acarreta um aumento acentuado na concentração dos fluidos fisiológicos de aminoácidos como leucina, valina e isoleucina, assim como seus respectivos alfa-cetoácidos. O acúmulo dessas substâncias é tóxico, principalmente para o Sistema Nervoso Central, e produz um odor adocicado peculiar de xarope do bordo nos líquidos do organismo, especialmente na urina. Os intermediários metabólicos são ácidos orgânicos e as suas elevadas concentrações nos líquidos corporais comumente causam acidose metabólica grave que, em geral, ocorre nos primeiros anos de vida. Os danos neurológicos vão depender do grau, tempo e época em que os pacientes estão em exposição cerebral a esses metabólitos, portanto, é de fundamental importância que o tratamento seja iniciado precocemente com implementação da alimentação restrita desses aminoácidos essenciais para que se evite a deterioração neurológica irreversível. Com isso, destaca-se a grande importância do teste do pezinho para que o diagnóstico seja realizado no período pré-sintomático. O objetivo primordial deste estudo é identificar os casos de DXB diagnosticados pela triagem neonatal no estado da Bahia entre 2001 e 2013 para descrever as etapas da triagem, estimar a incidência da doença no Estado, avaliar os indicadores do Programa de Triagem Neonatal, classificar as formas clínicas e descrever suas complicações e descompensações metabólicas. Para tal, será utilizado o estudo descritivo de série temporal com análise de prontuários do Sistema de Referência da Triagem neonatal dos pacientes com DXB desde 2001, de dados públicos dos bancos brutos da triagem neonatal e de prontuários referentes às internações dos pacientes nos diferentes hospitais pediátricos de Salvador. De modo geral, foi constatada melhoria progressiva na triagem neonatal de 2001 a 2013. A incidência no estado da Bahia foi estimada de 1:234.324 nesse estudo. O quadro clínico inicial foi compatível com as manifestações clínicas já descritas na literatura. As descompensações metabólicas foram bem analisadas e apresentaram como causas dieta inadequada e infecção, comprometendo o desenvolvimento da criança. Este estudo sugere que ainda existem índices a serem melhorados na triagem neonatal para que o diagnóstico seja feito precocemente e o recém-nascido possa ter o tratamento adequado e, conseqüentemente, um desenvolvimento normal.

**Palavras-chave:** Doença da Urina do Xarope do Bordo, Erro inato metabólico, Leucina, Triagem neonatal.

## ABSTRACT

Maple Syrup Urine Disease is an inborn error of metabolism, which results in an accentuated increase in the concentration of physiological fluids of amino acids such as: leucine, valine and isoleucine, as well as their respective alpha-keto acids. The accumulation of these substances is toxic, mainly for the central nervous system, and produces a sweet odor peculiar of maple syrup in body fluids, especially in urine. The organic acids conducts to an intermediate metabolic and their elevated concentration in body fluids commonly causes severe metabolic acidosis that, generally, occurs within the first year of life. Neurological damage will depend on the degree, time and period that patients have their brains exposed to these metabolites. Thus, it is really important that treatment starts as soon as possible, with the implementation of restrictions in feeding these essential amino acids, in order to avoid irreversible neurological deterioration. Therefore, we highlight the importance of diagnosing newborns in the pre-symptomatic period. The goal of this study is, by screening newborns in the state of Bahia, identify cases of diagnosed MSUD between 2001 and 2013, and be able to describe the stages of screening, estimate the incidence of the disease in the State, assess the indicators of Screening Newborn Program, sort clinical forms and describe their clinical complications and metabolic decompensation. In order to do that it will be used the descriptive study of temporal series, with analysis of medical records from the Reference System of the Screening Newborns of the patients with MSUD since 2001, as well as public data banks of screening newborns and handbooks about hospitalizations of patients in different pediatric hospitals of Salvador. In general, progressive improvement was observed in screening newborn from 2001 to 2013. The incidence in the state of Bahia was estimated in 1:234.324 in this study. The initial clinical symptoms were compatible with the clinical manifestations described in the literature. The metabolic decompensation was analyzed and presented as caused by inadequate diet and infection, affecting the child's development. This study suggests that there is still room for improvement in screening newborns so the diagnosis could be made previously, so the newborn could have a proper treatment and, consequently, a normal development.

**Keywords:** Maple Syrup Urine Disease, Inborn Errors of metabolism, Leucine, Screening Newborns.

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 - Distribuição proporcional das Manifestações Clínicas no quadro inicial, Bahia, 2001-2013 .....	19
--	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cobertura da triagem neonatal realizada pelo SRTN-APAE, Bahia, 2001-2013.....	16
Tabela 2 – Incidência populacional da Doença da Urina do Xarope do Boldo na Bahia 2001-2013 .....	17
Tabela 3 – Representação da quantidade de crianças que realizaram a coleta do teste do Pezinho nas respectivas idades e tiveram a cromatografia alterada no estado da Bahia de 2001 a 2013. ...	18
Tabela 4 - Idade do início dos sintomas das crianças com DXB no estado da Bahia de 2001 a 2013. ....	18
Tabela 5 - Situação pós-quadro inicial das crianças com DBX no estado da Bahia de 2001 a 2013. .....	19
Tabela 6 - Tempo demandado pelo processamento laboratorial das amostras com cromatografia alterada na APAE Salvador, 2001-2013.....	20
Tabela 7 - Evolução dos pacientes com DBX durante o acompanhamento na APAE Salvador. .	21

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. OBJETIVO.....	13
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	13
2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	13
3. METODOLOGIA .....	14
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONCLUSÃO .....	27
REFERÊNCIAS .....	28
APÊNDICE .....	31



## 1. INTRODUÇÃO

A Doença da Urina do Xarope do Bordo ou Leucinose (DXB/ MSUD) é um erro inato metabólico (EIM) de início pós-natal causado pela deficiência da atividade de um complexo multienzimático responsável pela descarboxilação oxidativa dos ácidos alfa-cetônicos de cadeia ramificada (AACR)<sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>. Essa aminoacidopatia leva a um aumento acentuado na concentração dos fluidos fisiológicos de aminoácidos, como leucina (LEU), valina (VAL) e isoleucina (ISOL), assim como dos seus respectivos alfa-cetoácidos; os ácidos alfa-cetoisocaproico, alfa-cetoisovalerico e a alfa-ceto-beta-metilvalerico, e a aloisoleucina<sup>2,5,6,10,11,12,13</sup>.

O acúmulo dessas substâncias é tóxico principalmente para o Sistema Nervoso Central (SNC) e produz um odor urinário adocicado peculiar de xarope do bordo nos líquidos do organismo como no suor, cerume e, especialmente, na urina nos pacientes, o que dá origem ao nome da doença<sup>1,5,11</sup>. Os intermediários metabólicos são todos ácidos orgânicos e as suas elevadas concentrações nos líquidos corporais comumente causam acidose metabólica grave que, em geral, ocorre nos primeiros anos de vida<sup>6,11</sup>. Sua incidência mundial é de, aproximadamente, 1:185.000 nascidos vivos<sup>5,11</sup>, porém no Brasil não há dados sobre a sua prevalência na literatura.

Os danos neurológicos vão depender do grau, tempo e época em que os pacientes estão com exposição cerebral a esses metabólitos<sup>5</sup>. Portanto, é de fundamental importância que o tratamento seja iniciado precocemente com implementação de alimentação adequada (restrita em valina, leucina e isoleucina) para que se evite a deterioração neurológica irreversível<sup>9</sup>; antes dos 15 dias de vida e idealmente antes dos 5 dias<sup>14</sup>. Medidas terapêuticas após esse período habitualmente falham em prevenir problemas neurológicos na evolução da criança<sup>11</sup>.

Para a introdução precoce do tratamento e, assim, controle do estado catabólico durante quadro infeccioso, prevenção de seqüelas irreversíveis como deterioração neurológica, diminuição de morbidade e mortalidade de uma doença tratável, destaca-se a importância de um diagnóstico no período pré-sintomático: o teste do pezinho ou triagem neonatal<sup>15,16,17,18, 19, 20</sup>. Um teste simples e realizado dentro de uma janela de tempo em que se tenha sensibilidade suficiente para o diagnóstico: entre o terceiro e o sétimo dias de vida<sup>19,21,22</sup>.

A triagem para DXB/MSUD não está disponível na rede pública do Brasil<sup>23</sup>, apenas é realizada em laboratórios privados; entretanto o estado da Bahia oferece sua realização pelo SUS desde 1992. O seu diagnóstico é confirmado pela detecção dos níveis séricos elevados de LEU, ISOL e VAL e/ou pelo aumento de suas excreções na urina, juntamente com os seus correspondentes alfa-ceto e hidroxíácidos<sup>3,23</sup>.

Os indivíduos afetados por esta doença apresentam uma sintomatologia variada e inespecífica que depende da atividade enzimática remanescente, dificultando o diagnóstico clínico correto<sup>1,10,24</sup>. Entretanto, algumas manifestações podem proporcionar indícios importantes quanto à natureza da deficiência enzimática; a acidemia orgânica representa-se por recusa alimentar, vômitos, acidose, desidratação, neutropenia e hipoglicemia, levando a cetose<sup>11</sup>.

As cinco formas variantes da leucínose são: clássica, intermitente, intermediária, responsiva à tiamina e deficiência de E3. Elas são diferenciadas com base nos achados clínicos e na resposta à administração de tiamina<sup>5,11,24,25</sup>.

A forma clássica tem o início no período neonatal e apresenta a forma mais grave e mais comum da doença, chegando a atingir 75% dos casos da MSUD<sup>12,26,27</sup>. O período assintomático pode durar de uma a duas semanas a depender da amamentação<sup>5,10</sup>, do grau de deficiência das enzimas, da ingestão de proteínas e do catabolismo protéico endógeno<sup>5,28</sup>. As manifestações clínicas incluem sucção débil, letargia, recusa alimentar, perda de peso, bradicardia, bradpneia, hipotonia e urina e cerúmen com odor adocicado característica semelhante ao xarope do bordo<sup>5,24,29</sup>. A progressão da doença é rápida se não tratada, evolui para hipoglicemia, hipotonia truncal com hipertonia das extremidades, respiração irregular, edema cerebral, hipertensão intracraniana, convulsões, posição de opistótono e a grave cetoacidose pode levar a coma e morte<sup>2,10,12</sup>. Nesse fenótipo clínico, a atividade enzimática é entre 0 e 2% em relação à atividade enzimática normal<sup>2,5,11,24</sup>.

O fenótipo clínico intermediário apresenta sintomas mais tardios, a partir de cinco a seis meses de idade até seis a sete anos<sup>10</sup>. É uma forma mais branda da doença e incluem sintomas neurológicos progressivos, retardo psicomotor, má evolução estatura-ponderal, vômitos crônicos, crises epilépticas, ataxia, cetose e retardo mental leve a moderado e há casos descritos de oftalmoplegia<sup>9,10,11</sup>. As concentrações dos aminoácidos de cadeia ramificada, seus

correspondentes e aloisoleucina são altos, porém não tanto quanto o da forma clássica<sup>10</sup>. A atividade enzimática esta entre 0 a 30% em relação à atividade normal<sup>5,24</sup>.

Na forma intermitente, as crianças, previamente assintomáticas, sofrem descompensação metabólica durante sobrecarga protéica ou qualquer estresse ou estado catabólico como infecção ou cirurgia em qualquer idade. Com isso, desenvolvem sintomas neurológicos graves, semelhantes aos da forma clássica<sup>2,5,10,11,29</sup>. Há o aumento considerável dos aminoácidos e seus correspondentes nas crises agudas, porém durante o período assintomático as suas concentrações são normais, não sendo diagnosticado por esse meio nos períodos assintomáticos<sup>6,10,11</sup>. A atividade da desidrogenase é mais elevada do que na forma clássica, podendo atingir 5-20% da atividade normal<sup>5,10,11</sup>.

A forma responsiva à tiamina inclui um grupo de pacientes heterogêneo, uma vez que não se pode avaliar o grau de dependência de tiamina (vitamina B1)<sup>10</sup>. Os sintomas são similares à forma intermediária, o que vai diferenciar é a inexistência da descompensação aguda inicial e a resposta ao tratamento com tiamina<sup>5,24</sup> com diminuição nas concentrações dos aminoácidos após doses de tiamina e melhora do quadro clínico<sup>5,10,11</sup>. A atividade enzimática é 2 a 40% em relação à atividade normal<sup>5,16</sup>.

A forma por deficiência de uma das subunidade E3 do complexo enzimático é rara. Os pacientes desenvolvem, no período neonatal ou mais tarde, acidose láctica grave e sinais e sintomas semelhantes aos da forma intermediária<sup>5,11</sup>, além de deterioração neurológica progressiva, progredindo para ataxia e morte<sup>11</sup>. A subunidade E3 é comum para outros complexos enzimáticos, com isso, esta forma da doença apresenta fenótipo clínico e bioquímico distintos, possuindo também altos níveis plasmáticos e excretados na urina de lactato, piruvato, alfa-glutarato e alanina<sup>6,9,10,11,24</sup>. Portanto, esse fenótipo não é considerado uma doença da Urina do Xarope do Bordo “pura”<sup>3,11</sup> e não há um tratamento efetivo. Sua atividade enzimática remanescente é 0-25% da normal<sup>5</sup>.

O tratamento dos pacientes com MSUD é dividido em fase aguda e fase de manutenção. Ambas as fases visam à normalização dos níveis dos AACR e se baseiam em suas restrições alimentares, visto que são aminoácidos essenciais e o organismo não consegue sintetizá-los<sup>1,5,9,10,11,29</sup>.

A fase aguda é a descompensação metabólica, que pode ser desencadeada por qualquer estresse como infecções, febre, vacinas, jejum, anorexia, diarreia ou cirurgias, levando a criança a apresentar as manifestações clínicas já descritas<sup>9,10</sup>. O manejo inicial é urgente para prevenir dano neurológico ou morte<sup>10,11,12,23,28</sup>. O objetivo do tratamento é a correção da hipoglicemia e da acidose metabólica, baseando-se na rápida diminuição dos metabólitos tóxicos, suporte nutricional, indução do anabolismo e diminuição do catabolismo<sup>16,23,29</sup>. Como os metabólitos têm uma baixa depuração renal, a sua eliminação deve ser feita através de técnicas extracorpóreas como diálise peritoneal, hemodiálise e hemofiltração, e a nutrição entérica deve ser rica em glicídios e lipídios e ter uma fórmula isenta dos aminoácidos específicos<sup>10,11</sup>. A insulino-terapia pode ser feita juntamente com um alto aporte energético para que os níveis de glicemia sejam mantidos entre 100-130 mg/dl e haja inibição do catabolismo<sup>1,10</sup>. Os valores desejáveis são; LEU: 80-200 mol/L<sup>30</sup>, ISOL: 40-90 mol/L<sup>9</sup> e VAL: 200-425 mol/L<sup>12</sup>.

A fase de manutenção é o tratamento dietético rigoroso mantido por toda a vida, e as análises dos aminoácidos plasmáticos devem ser frequente<sup>11</sup>: semanal até um ano de idade, quinzenal até 3 anos de idade, e mensal após os 3 anos de idade<sup>9</sup>. A fórmula alimentar específica para a MSUD consiste em carboidratos, vitaminas minerais, oligoelementos, isenção de AACR, e uma mistura de outros aminoácidos. O custo comercial estimado por lata contendo essa fórmula é de R\$800,00, e, a depender da faixa etária, o consumo anual varia de 28.800,00 a 76.800 reais. Entretanto, essa fórmula, atualmente, não está disponível no componente especializado de assistência farmacêutica do Ministério da Saúde, e é habitualmente solicitada por via judicial.

Pequenas quantidades dos AACR devem ser adicionadas a dieta, pois são aminoácidos essenciais para o desenvolvimento normal da criança. Essa quantidade deve ser titulada cuidadosamente, conforme a tolerância do indivíduo, o peso e as necessidades nutricionais para garantir uma melhora no anabolismo<sup>9,16</sup>. O transplante de fígado, órgão responsável pela degradação de pelo menos 90% dos AACR<sup>2</sup>, mesmo que limitado em nosso país, é efetuado em um pequeno número de pacientes com a forma clássica e apresenta resultados promissores<sup>11</sup>, permitindo que as crianças se tornem capazes de tolerar uma dieta normal sem o surgimento de descompensações metabólicas, mesmo em intercorrências infecciosas<sup>7,11,12,31,32</sup>. Essas crianças mantêm concentrações ligeiramente aumentadas, visto que o músculo e o rim continuam com

déficit na oxidação desses aminoácidos<sup>7,32</sup>. Esta cirurgia está indicada nos casos de MSUD sem contraindicações como neoplasia, ou doenças extra-hepáticas incuráveis, e com impossibilidade de tratamento dietético, perfil plasmático de aminoácidos e cetoácidos não normalizados após dieta rigorosa e episódios recorrentes de descompensação neurológica com encefalopatia ou edema cerebral<sup>33</sup>.

Procuramos realizar uma análise do banco de dados da triagem neonatal da Bahia, executada pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) APAE Salvador, além da revisão de prontuários dos casos confirmados, incluindo registros de internamentos hospitalares durante descompensações metabólicas, para avaliar as manifestações clínicas de pacientes com MSUD. Pretende-se ainda alertar os profissionais da área de saúde sobre a importância da triagem Neonatal (“Teste do Pezinho”) na idade adequada, uma vez que a sua coleta tardia pode levar a um sub-diagnóstico dos casos graves (adoecimento e óbito precoces).

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar os casos com cromatografia de aminoácidos alterada no teste do pezinho, entre os recém-nascidos que realizaram a triagem neonatal no estado da Bahia entre 2001 e 2013.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Descrever o tempo decorrido nas diversas etapas da triagem neonatal para DXB no estado da Bahia;
- Estimar a incidência da DXB no estado da Bahia;
- Classificar os casos confirmados entre as diferentes formas clínicas;
- Descrever as complicações e os episódios de descompensação dos casos;
- Avaliar os indicadores do Programa de Triagem Neonatal (PTN) da Bahia entre 2001 e 2013.

### 3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo de série temporal em que foram analisados prontuários dos pacientes com Doença da Urina do Xarope do Bordo diagnosticados por triagem neonatal e assistidos pela Associação de Pais e Amigos dos excepcionais (APAE) de Salvador.

O trabalho foi conduzido em 4 etapas:

1. Análise de registros dos recém-nascidos identificados como suspeita de DXB pela triagem neonatal da Bahia (cromatografia de aminoácidos em camada delgada alterada para isoleucina) desde 2001. Os bancos brutos da triagem neonatal foram disponibilizados por se tratarem de dados públicos, não havendo necessidade de obtenção de consentimento informado.
2. Consulta de prontuários dos casos confirmados acompanhados no SRTN – APAE Salvador com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (**APÊNDICE A**). Nos casos em que não foi possível a assinatura do TCLE por parte dos responsáveis (alta ou óbito prévios ao estudo), foi obtido junto à instituição responsável o Termo de Permissão de Uso. Os prontuários, arquivados eletronicamente, foram avaliados na própria APAE Salvador.
3. As variáveis operacionais do programa analisadas foram: nome, sexo, procedência, data de nascimento, histórico familiar de DXB, data da triagem neonatal, data da chegada da amostra ao laboratório da APAE Salvador, data do resultado do teste, valor sérico da leucina, valina e isoleucina por espectrometria de massas em tandem (MS/MS), data da primeira consulta, quadro clínico-laboratorial quando diagnosticado e durante tratamento. Estas informações permitiram avaliar alguns indicadores da triagem neonatal, como idade da coleta, tempo de retenção da amostra no município de origem, tempo demandado pelo processamento laboratorial da amostra, tempo decorrido entre a convocação e o primeiro atendimento à criança. Após a coleta dos dados, os pacientes serão separados por grupos de acordo com o tipo doença.
4. Busca de prontuários referentes às internações dos pacientes nos diferentes hospitais pediátricos da cidade de Salvador.

O cálculo da incidência da DXB foi obtido através da equação a seguir:

$$\frac{\text{Número total de indivíduos com DXB triados no ano} \times 10^n}{\text{Número total de nascido-vivos no ano.}}$$

O número de nascidos vivos de 2001 a 2013 foi obtido através do banco de dados do SINASC disponível no site do DATASUS.

O material recolhido foi organizado em banco de dados construído no *software* Microsoft Excel.

Este estudo tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), parecer nº 79/2012, e do Núcleo de Pesquisa Científica (NUPEC) da APAE Salvador, onde serão obtidos os dados públicos e os prontuários eletrônicos. Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes da Resolução 196/96, enfatizando o sigilo em relação à identidade dos pacientes e negam quaisquer conflitos de interesses relacionados ao presente estudo.

O presente trabalho é parte integrante de um projeto maior intitulado “Rede DXB: implantação de uma rede brasileira de assistência e pesquisa sobre Doença da Urina do Xarope do Bordo”. Este está sendo desenvolvido pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo como centro associado o Centro de Diagnostico e Pesquisa – APAE Salvador.



#### 4. RESULTADOS

A Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador realiza a cobertura da triagem neonatal (Teste do Pezinho) no Estado da Bahia desde 1992. Em 2001, foi cadastrada como Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN), e o estado foi habilitado na fase II do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Desde 2007 há o envolvimento de todos os 417 municípios, com o cumprimento de todas as fases do processo, desde a coleta até o acompanhamento regular dos casos confirmados.

De 2001 a 2013, houve um aumento progressivo do número de triagem neonatal pela APAE Salvador (**Tabela 1**).

**Tabela 1 – Cobertura da triagem neonatal realizada pelo SRTN-APAE, Bahia, 2001-2013.**

Ano	Nº Triagem <sup>3</sup>	Nascidos Vivos <sup>1</sup>	Cobertura (%)
2001	91.690	235.725	38,9
2002	140.349	237.375	59,1
2003	168.734	239.017	70,6
2004	178.684	234.454	76,2
2005	188.514	231.065	81,6
2006	194.146	220.187	88,1
2007	191.505	220.398	86,9
2008	190.812	221.700	86,1
2009	187.597	217.727	86,2
2010	188.096	212.201	88,6
2011	186.393	209.490 <sup>2</sup>	88,9
2012	174.986	206.514 <sup>2</sup>	84,7
2013 (janeiro a setembro)	117.150	126.046 <sup>2</sup>	92,9
<b>Total</b>	<b>2.198.656</b>	<b>2.811.899</b>	<b>78,2</b>

Fonte: <sup>1</sup>DATASUS / <sup>2</sup>SESAB/SINASC (2013) / <sup>3</sup>Pesquisa de dados realizada na NUPEC-APAE Salvador, 2013.

Durante esse período, diagnosticou-se doze casos de doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB), sendo cinco (41,66%) crianças do sexo feminino e sete (58,34%) do sexo masculino. Quatro (33,3%) crianças apresentam histórico familiar para DXB. No ano de 2012 a incidência (aproximadamente 1:41.303) foi a maior encontrada; e nos anos de 2001, 2002, 2003, 2004, 2006, 2007, 2008 e 2013 não houve caso de DXB diagnosticado pela triagem neonatal (**Tabela 2**).

**Tabela 2 – Incidência populacional da Doença da Urina do Xarope do Boldo na Bahia 2001-2013**

Ano	Incidência
2001	-
2002	-
2003	-
2004	-
2005	1:231.065
2006	-
2007	-
2008	-
2009	1:108.864
2010	1:212.201
2011	1:69.830
2012	1:41.303
2013	-

Em relação à idade dos pacientes quando foi realizada a coleta da amostra de sangue para a realização do “Teste do Pezinho” (**Tabela 3**), observou-se que sete (58,34%) recém-nascidos encontravam-se na faixa etária entre o terceiro e o sétimo dia de vida, nenhum realizou o teste antes desse período e cinco (41,66%) realizaram o teste após esse período, variando a idade de 9 a 25 dias.

Pela análise clínica, pode-se sugerir o fenótipo de cada criança pela gravidade do quadro: necessidade de hospitalização em UTI e idade precoce de início dos sintomas. Foram identificados oito (66,6%) casos com a forma clássica da DXB, apenas um (8,3%) com o fenótipo intermediário, e em três (25%) casos não foi possível a incitação do fenótipo; no caso de duas

crianças, devido a falta de dados no prontuário e uma por ser assintomática. Esta última (não classificada) não desenvolveu os sintomas até o 37º dia de vida, mesmo em momentos de alimentação inadequada, e, por isso, foi descartada a possibilidade da forma clássica da doença.

**Tabela 3 – Representação da quantidade de crianças que realizaram a coleta do teste do Pezinho nas respectivas idades e tiveram a cromatografia alterada no estado da Bahia de 2001 a 2013.**

Idade da Coleta (dias)	3	4	5	7	9	10	11	25
Quantidade de Crianças	1	1	3	2	2	1	1	1

A idade do início dos sintomas (**Tabela 4**) variou de três a quinze dias, sendo que, dois casos não foram identificados quando ocorreu o início dos sintomas. Um recém-nascido não apresentou sintoma e a doença foi diagnosticada pelo teste do pezinho. A Busca Ativa entrou em contato, marcou a primeira consulta e o tratamento foi iniciado antes do início de qualquer manifestação.

**Tabela 4 - Idade do início dos sintomas das crianças com DXB no estado da Bahia de 2001 a 2013.**

Idade do início dos sintomas (dias)	3	5	6	7	8	15
Quantidade de Crianças	1	3	1	2	1	1

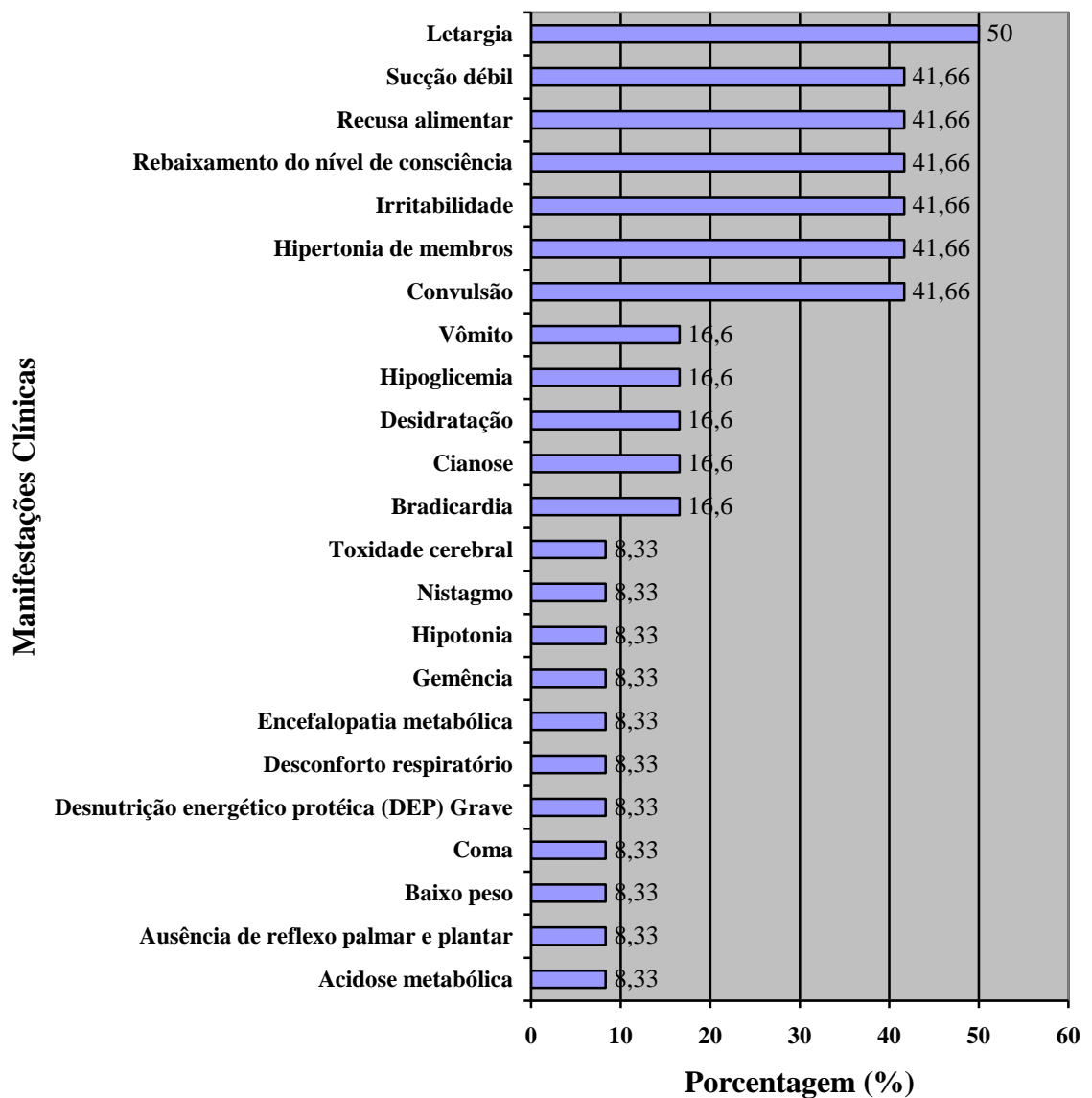
As manifestações clínicas (**Gráfico 1**) mais frequentes no quadro inicial foram: letargia em 50% das crianças, convulsão, recusa alimentar, irritabilidade, sucção débil, rebaixamento do nível de consciência e hipertonia em membros em 41,66%, cianose, desidratação, bradicardia, vômitos e hipoglicemia em 16,66% das crianças.

Dessas doze crianças, a história da evolução da doença de uma criança oriunda de Macaúbas é desconhecida, um recém nascido sempre foi assintomática, dez foram internados, sete (58,33%) foram admitidos em UTI, e apenas uma criança (8,33%) apresentou infecção associada ao quadro inicial. Pela gravidade do quadro, quatro (33,3%) RNs foram a óbito antes da primeira consulta na APAE, embora em três dos casos houvesse orientação da equipe hospitalar pelos profissionais do SRTN para manejo clínico e laboratorial do quadro. Sete crianças sobreviveram ao quadro inicial e tiveram o atendimento ambulatorial logo após a alta (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Situação pós-quadro inicial das crianças com DBX no estado da Bahia de 2001 a 2013.

	Óbito	Orientação pelos profissionais do SRTN para manejo clínico durante internamento	Primeira consulta ambulatorial
Quantidade de crianças	4	3	7

Gráfico 1 - Distribuição proporcional das Manifestações Clínicas no quadro inicial, Bahia, 2001-2013



Apenas um recém-nascido (8,34%) foi procedente de Salvador, os outros onze (91,66%) possuem procedência de municípios do interior do estado, sobretudo de Macaúbas, onde houve três casos. Em relação ao tempo de retenção da amostra no município de origem, o RN procedente de Salvador teve sua amostra enviada no mesmo dia ao laboratório da APAE Salvador. Já os procedentes do interior apresentaram um tempo de retenção maior, variando de 7 a 20 dias. O tempo demandado pelo processamento laboratorial das amostras variou de 0 a 21 dias (**Tabela 6**).

**Tabela 6 - Tempo demandado pelo processamento laboratorial das amostras com cromatografia alterada na APAE Salvador, 2001-2013.**

Tempo demandado pelo processamento laboratorial das amostras (dias)	0	1	2	3	4	6	7	8	21
Quantidade de Crianças	2	1	1	2	2	1	1	1	1

O valor sérico da Leucina-Isoleucina (quando analisado por espectrometria de massas em tandem não há separação desses dois aminoácidos) variou de 427mcmol/L a 2917,2 mcmol/L, e o da valina foi de 359,1 mcmol/L a 972,4 mcmol/L, ambas por espectrometria de massas em tandem (MS/MS). Apenas um caso não foi possível a dosagem dos valores quantitativos.

A evolução dos sete pacientes que sobreviveram ao quadro inicial durante o acompanhamento na APAE (**Tabela 7**): três crianças que nunca apresentaram descompensação metabólica evoluíram sem sequelas; uma criança que, também, nunca apresentou descompensação metabólica durante o tratamento na APAE, apresenta um leve atraso no desenvolvimento neuro-psicomotor (ADNPM); três crianças apresentaram descompensação metabólica durante o acompanhamento, delas, duas apresentam crescimento e peso inadequados e ADNPM, e uma apresenta baixa estatura e déficit de crescimento. Os episódios de descompensação metabólica foram causados por dieta inadequada e/ou infecção em todos os casos de descompensação. Durante o acompanhamento na APAE, uma criança com crescimento e peso inadequados e ADNPM veio a óbito.

**Tabela 7 - Evolução dos pacientes com DBX durante o acompanhamento na APAE Salvador.**

<b>Quantidade de criança</b>	<b>Evolução dos pacientes durante o acompanhamento na APAE</b>	<b>Descompensação metabólica durante o tratamento</b>
3	Sem complicações	Não
1	Leve ADNPM	Não
2	Crescimento e peso inadequados, ADNPM	Sim
1	Baixa estatura e déficit de crescimento	Sim

Atualmente, seis crianças mantêm acompanhamento médico, nutricional e psicológico no SRTN APAE Salvador, assim como controle laboratorial. Desde 2011, a aquisição de um kit para dosagem rápida de leucina-isoleucina (com resultado no mesmo dia) vem facilitando o manejo adequado dos pacientes.

## 5. DISCUSSÃO

Diante da análise dos dados obtidos pelo estudo descritivo, e com o respaldo da literatura médica, observou-se que houve uma melhora progressiva e significativa da cobertura da triagem neonatal no estado da Bahia desde 2001, quando foi criado pelo Ministério da saúde o Programa Nacional de Triagem Neonatal<sup>20</sup>.

O objetivo desse programa foi estabelecer e organizar um sistema de qualidade, que custeasse a cobertura da triagem neonatal em todo território nacional e o cumprimento de todas as fases do processo pelo SUS, ou seja, coleta, diagnóstico, contato com a família dos casos identificados, tratamento e acompanhamento ambulatorial regular dos casos confirmados<sup>19</sup>. Para que tal programa alcançasse suas metas, houve a necessidade da criação de estruturas complexas envolvendo uma equipe multidisciplinar, uma ampla rede de unidades de coletas, de transporte, laboratórios especializados, sistema de Busca Ativa para a localização e o contato com a família dos casos alterados e ambiente adequado para o tratamento e acompanhamento desses pacientes<sup>19</sup>.

A acessibilidade aos serviços de saúde é uma condição primordial devido à heterogeneidade da distribuição geográfica e da condição socioeconômica da população. Pode-se dizer que ela vem melhorando com a descentralização da coleta, pois houve um aumento do número de postos de coletas e, conseqüentemente, uma cobertura de todos os municípios baianos. Contudo, o atendimento à criança ainda é centralizado na APAE Salvador, o que dificulta a aderência da família, mesmo que o custo do transporte seja coberto pelo município de origem.

Neste estudo, foi analisada uma importante evolução da triagem do designado teste do Pezinho, pois foram comparados os dados da cobertura neonatal de 2001 a 2013 e sua abrangência que evoluiu de 39% a 93% no estado da Bahia. Entretanto, as estatísticas oficiais do governo subestimam esse resultado devido ao não cruzamento de dados entre as atividades públicas e particulares, visto que os dados achados na rede privada não são inclusos nessas estatísticas.

A triagem neonatal para erros inatos do metabolismo (EIM) tem se mostrado válida, pois sua realização é simples, possui baixo custo, tem sensibilidade em torno de 67,4%, eficiência de 80,4% e detecta grande número de alterações no metabolismo, por exemplo, dos aminoácidos e

ácidos orgânicos<sup>17</sup>. Vale dizer que, o estado da Bahia é o único a incluir como rotina no Teste do Pezinho a cromatografia de aminoácidos, através de convênio com a SESAB e SMS de Salvador, apesar de não ser uma exigência da Portaria do Ministério da Saúde. Essa realidade do estado favorece um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a imposição de um tratamento a tempo de permitir um desenvolvimento normal da criança. Esses dois fatores são os principais para se ponderar o prognóstico de uma criança com DXB<sup>1</sup>.

A pesquisa de aminoacidopatias no Teste do Pezinho tem como meta um diagnóstico na fase assintomática para que se evitem sequelas irreversíveis<sup>18</sup>. Infelizmente, este êxito foi observado apenas em uma criança aqui no estado da Bahia. Entretanto, embora ainda ineficaz na prevenção total de sequelas, a triagem tem sido exitosa em reduzir a morbidade e mortalidade dos casos diagnosticados.

Mesmo que a doença da urina do xarope do bordo seja de baixa incidência, ao observar os anos de 2001, 2002, 2003, 2004, 2006, 2007, 2008 e 2013 com resultado de 0%, pode-se pensar em casos sub-diagnosticados ou em falta de conhecimento dos médicos sobre essa patologia que não é levantada como suspeita. Entretanto, o ano de maior incidência foi o ano de 2012, quando houve uma queda da cobertura populacional da triagem neonatal ao comparar o padrão dos anos desde 2006. Este resultado indica que a incidência não está isoladamente relacionada com a cobertura da triagem neonatal.

A incidência mundial da DXB é de 1:185.000 nascidos vivos<sup>5</sup>, porém, para o Brasil, ainda não há dados na literatura. No estudo em pauta, o Estado na Bahia demonstrou uma incidência aproximada de 1:234.324 no período total. Um valor um pouco menor em relação ao mundial. Entretanto, em anos isolados, a exemplo de 2012, esta incidência alcançou 1 caso a cada 45.000 nascidos-vivos, aproximadamente, o que configura frequência quase quatro vezes superior à mundial. Isto pode ser devido à idade mais precoce na coleta do teste do pezinho, que possibilitou o diagnóstico de casos graves antes de irem a óbito.

No que toca à idade das crianças para a coleta de sangue e conseqüente teste do Pezinho, a maioria o realizou em um período de tempo ideal, entre o terceiro e sétimo dia. Nenhuma criança realizou o exame antes do terceiro dia de vida, o que diminui a ocorrência de falso-negativo já que há a necessidade de alimentação para o aumento sérico dos aminoácidos essenciais. As



crianças que realizaram o exame entre o 8º e o 30º dia contabilizaram o percentual de 41,66%, um período aceitável pelo Ministério da Saúde, embora não ideal. Nenhuma criança realizou o teste após 30 dias do nascimento, um período considerado inapropriado. Isso demonstra uma maior consciência populacional em relação à importância do teste e do período em que é feito. A realização desse exame sofre influência, também, da acessibilidade à informação e à saúde e do nível socioeconômico e cultural das famílias. O padrão é relativamente bom, mas ainda há necessidade de melhora para que o tratamento seja imposto mais precocemente, e, assim, evitar a manifestação de sintomas e sequelas permanentes.

A noção da data da coleta e a data da chegada da amostra no laboratório da APAE Salvador demonstra o tempo em que a amostra foi retida no município de origem. Observou-se uma média de 11,25 dias e uma mediana de 12 dias para a amostra chegar ao laboratório, um tempo superior ao limite recomendado pela APAE Salvador (7 dias). As causas responsáveis por esse atraso são diversas. Elas vão desde a dificuldade do transporte dessas amostras do interior da Bahia para a capital do estado, até a negligência dos profissionais no envio das amostras. Este fato é estarrecedor porque se sabe que a APAE Salvador disponibiliza SEDEX uma vez por semana para todos os municípios do estado.

O tempo demandado pelo processamento laboratorial da amostra, ou seja, o tempo entre a chegada da amostra ao laboratório e o resultado liberado, apresentou uma variação de 0 a 21 dias, entretanto uma média de 4,9 dias e uma mediana de 3,5 dias, um tempo dentro da meta da APAE Salvador (4 dias).

De acordo com a literatura, 75% da DBX é representada pela forma clássica da doença<sup>26</sup>. Neste estudo, através das manifestações clínicas, pôde-se concluir que 66,6% das crianças apresentaram a forma clássica, o que representa a maioria dos fenótipos. Conclui-se que houve compatibilidade entre a literatura pesquisada e o estudo ora apresentado. As crianças foram classificadas com o fenótipo da doença clássica pela gravidade do quadro. Segundo Chuang et al, é o tipo clínico mais severo<sup>2</sup>.

Dentre as manifestações clínicas mais frequentes, encontrou-se letargia, convulsão, recusa alimentar, irritabilidade, sucção débil, rebaixamento do nível de consciência e hipertonia em membros, compatível com os sintomas descritos em Serra et al, assim como os outros

sintomas menos frequentes também apresentados no resultado<sup>10</sup>. Entretanto, a urina com odor adocicado que, pela literatura, é um dos primeiros sintomas da criança, não foi bem descrita no estudo, provavelmente por desconhecimento, ausência de percepção ou não importância dada pelos familiares.

Ao se comparar a idade do início dos sintomas com Serra et al, também ocorreu uma sintonia no que tange ao presente estudo<sup>10</sup>. Os autores afirmam que as crianças com a forma clássica têm o início dos sintomas na primeira até a segunda semana de vida, e nos estudos essa idade variou de 3 a 15 dias. A média foi de 6,7 dias e a mediana de 6 dias. O único que contradiz um pouco essa condição (15 dias) é o recém-nascido considerado como a forma intermediária pela sua apresentação clínica.

Outro fator são as descompensações metabólicas que podem ocorrer devido a um excesso dos AACR de origem endógena ou exógena<sup>9</sup>. O presente estudo é compatível com esse embasamento científico quando demonstra que, entre os oito pacientes que sobreviveram ao quadro inicial e tiveram tratamento e acompanhamento adequados, 50% apresentaram descompensação metabólica com duas causas bem definidas: infecção e/ou dieta inadequada.

Todas as crianças que sofreram descompensações metabólicas durante o tratamento, atualmente, apresentam estatura e peso baixos e/ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. É importante ressaltar que, dentre as quatro crianças sem descompensação metabólica, três estão com desenvolvimento normal e apenas uma apresenta um leve atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. Tal fato ratifica o exposto pela Sociedade Portuguesa de Pediatria, que afirma que o principal objetivo do tratamento é o controle metabólico, item fundamental para garantir um bom crescimento e maturação<sup>9</sup>.

As causas de morte de seis crianças do estudo foram as mesmas que ocorreram nas descompensações metabólicas: infecção e/ou dieta inadequada. Duas dessas crianças, quando foram contatadas pela APAE Salvador, já haviam ido a óbito, sem diagnóstico, o que reafirma a gravidade do quadro da doença de base. Três delas encontravam-se internadas no hospital apresentando quadro grave da doença quando a APAE Salvador entrou em contato com a família e conseguiu indicar o tratamento adequado da DXB ao falar diretamente com o médico responsável. Houve melhora significativa do quadro, entretanto, posteriormente, uma criança foi

a óbito pela própria descompensação metabólica e duas por infecção hospitalar. Uma criança foi acompanhada pela APAE Salvador por alguns meses, apresentou constantemente descompensações metabólicas por dieta inadequada, e foi encaminhada para internamento hospitalar algumas vezes com desnutrição energético-proteica grave, indo a óbito por diarreia aguda e desidratação.

Em relação aos casos de internamento antes do diagnóstico de DXB pelo teste do Pezinho, apenas uma criança teve suspeita da doença pela equipe médica do hospital. Nenhuma criança estava corretamente assistida para a doença de base. Somente após o contato e as orientações terapêuticas da APAE Salvador é que se iniciou o tratamento adequado, o que demonstra um despreparo dos profissionais de saúde em relação à Doença da Urina do Xarope do Bordo.

Por considerar o alto risco de mortalidade da doença discutida, a APAE Salvador considera prioridade máxima esses casos. O serviço preconiza o contato imediato com a família logo após a liberação do resultado do Teste do Pezinho para marcação da consulta em 24-48 horas, independente da disponibilidade de vagas para o dia. Caso a criança esteja internada, são dadas orientações terapêuticas, e consultas são agendadas após a alta hospitalar.

Por fim, não foi encontrada relação entre os valores séricos dos aminoácidos e as manifestações clínicas apresentadas pelos recém-nascidos. A paciente assintomática apresentou a leucina-isoleucina de 1191  $\mu\text{mol/L}$  e a valina de 621,7. Como já dito no resultado, as variações encontradas dos níveis séricos de Leucina-Isoleucina por espectrometria de massas em tandem variaram de 427  $\mu\text{mol/L}$  a 2917,2  $\mu\text{mol/L}$ , e o da valina foi de 359,1  $\mu\text{mol/L}$  a 972,4  $\mu\text{mol/L}$ . Os valores séricos limites desses aminoácidos são preconizados pela APAE até 353,6  $\mu\text{mol/L}$  para a Leucina-Isoleucina, e para a valina até 309,4  $\mu\text{mol/L}$ .

## 6. CONCLUSÃO

Após a realização deste estudo, pode-se afirmar que existe a necessidade de uma triagem neonatal de qualidade. A noção de progresso na triagem neonatal foi observada ao longo dos anos e a conclusão é que ainda existem índices a serem melhorados para que os diagnósticos da DXB sejam feitos “a tempore” e todas as etapas da triagem neonatal tenham agilidade suficiente para possibilitar o início do tratamento precoce. Só assim, poder-se-á almejar um desenvolvimento normal da criança acometida. É importante frisar que a triagem neonatal não depende isoladamente do Sistema de Referência da Triagem Neonatal, mas também de iniciativas educativas para a população e conscientização dos profissionais de saúde destacando o papel e a importância da realização desse exame em uma janela de tempo adequada.

Portanto, são necessárias estratégias para que haja uma melhoria no acesso à informação dentro da sociedade e, também, no Programa de Triagem Neonatal com padronização do sistema, treinamento das equipes multidisciplinares e agilidade das etapas, principalmente no que tange ao envio das amostras para o laboratório da APAE Salvador dentro de um período adequado. Por fim, é preciso um controle de qualidade das etapas da triagem neonatal.

Vale salientar que houve uma limitação ao estudo quando foi feito o levantamento clínico-epidemiológico da DBX no Estado da Bahia, devido ao tamanho da amostra.

## REFERÊNCIAS

1. Jardim LB, Martins CS, Pires RF, Sanseverino MT, Refosco L, Vieira RC, et al. Uma experiência terapêutica no manejo da doença da urina do xarope do bordo. *J Pediatr*. 1995;71(5):279-84.
2. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr*. 2006;136:S243-9.
3. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple syrup urine disease. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Disponível em: [www.gneclinics.org](http://www.gneclinics.org). Última atualização em: 15 de dezembro de 2009. Acesso em: 28 de setembro de 2011.
4. Barschak AG, Marchesan C, Sitta A, Deon M, Giugliani R, Wajner M, et al. Maple syrup urine disease in treated patients: biochemical and oxidative stress profiles. *Clin Biochem*. 2008;41:317-24.
5. Chuang DT, Shih VE. Maple syrup urine disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8ª ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p1971-2005.
6. Chuang DT. Maple syrup urine disease: It has come a long way. *J Pediatr*. 1998;132(3):1723.
7. Bodner-Leidecker A, Wendel U, Saudubray JM, Schadewaldt P. Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. *J Inherit Metab Dis*. 2000;23:805-18.
8. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Oliveira MH, Haeser A, Dutra-Filho CS, et al. Evidence that oxidative stress is increased in plasma from patients with maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis*. 2006;21:279-286.
9. Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas. Consenso para o tratamento nutricional da leucínose. *Acta Pediatr Port*. 2007;38(3):120-8.
10. Serra JD, Sánchez FA, Visus FSV. Enfermedades de orina de jarabe arce. In: Sanjuero P, Baldellou A. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Madrid: Eddiciones Ergon; 2006. p367-374.
11. Rezvani I, Rosenblatt. Valina, Leucina, Isoleucina e Acidemias orgânicas. In: ReBehrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson: Tratado de Pediatria*. 18ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p.540-549.
12. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4ª ed. Heidelberg: Springer; 2006. p245-62.
13. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Barden AT, Dutra-Filho CS, Wajner M, et al. Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment. *Metab Brain Dis*. 2008;23:71-80.

14. Hilliges C, Awiszus D, Wendel U. Intellectual performance of children with maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr.* 1993;152(2):144-7.
15. Sgaravatti AM, Rosa RB, Schuck PF, Ribeiro CA, Wannmacher CM, Wyse AT, et al. Inhibition of brain energy metabolism by the alphas keto acids accumulating in maple syrup urine disease. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1639:232-8.
16. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr.* 2005;135:S1565-70.
17. Souza CN, Martins AM, D'Almeida V, Silva LCS. Triagem urinaria para erros inatos do metabolismo em crianças com atraso no desenvolvimento. *Rev Para Med.* 2007;21(2)2006;20(2):23-28.
18. Leao LL, Aguiar MJB. Triagem neonatal: o que os pediatras deveriam saber. *J Pediatr.* 2008;84(4 Supl):S80-90.
19. Botler J, Camacho LAB, Cruz MM, George P. Traigem neonatal – o desafio de uma cobertura universal e efetiva. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(2):493-508, 2010. Disponível em: [www.redalyc.org](http://www.redalyc.org). Acesso em: 20 de setembro de 2011.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/nº 822, de 6 de junho de 2001. Cria o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). *Diário Oficial da União* 2001; 7 jun.
21. Kaye CI. Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006;118:e934-63.
22. Therrell BUS. Newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century. *Mol Gen Metab.* 2001;74(1-2):64-74.
23. Valadares E, Oliveira JS, Tálamo LEP. Tratamento metabólico da doença da urina do xarope do bordo. *Ver Med Minas Gerais.* 2010;20(2):255-258.
24. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr.* 2005;135:S1565-70.
25. Schadewaldt P, Wendel U. Metabolismo of branched-chain amino acids in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr.* 1997;156:S62-S66.
26. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, editors. *Inborn Metabolic Dis.* 3ª ed. Heidelberg: Springer; 2000. p195-212.
27. 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.
28. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002;109:999-1008.

29. Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Tavares de Almeida I, Silveira C. Doenças dos aminoácidos de cadeia ramificada. *Acta Med Port.* 1998;11:659-65.
30. Hoffmann B, Helbing C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classical MSUD. *Pediatr Res.* 2006;59:17-20.
31. 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 J Transplant.* 2006; 6: 557–564.
32. Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Shadewalt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr.* 1999;158 Suppl 2:S60-4.
33. Kamath BM, Othoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. *Pediatric Clin N AM.* 2010;57(2):401-414.

**APÊNDICE**

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE