



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

TALITA CRISTINA CRUZ PAULINO

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS TRIADAS
COM DOENÇA DO XAROPE DE BORDO (DXB) À ADMISSÃO NO SERVIÇO
DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DA BAHIA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

TALITA CRISTINA CRUZ PAULINO

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DAS CRIANÇAS TRIADAS
COM DOENÇA DO XAROPE DE BORDO (DXB) À ADMISSÃO NO SERVIÇO
DE REFERÊNCIA EM TRIAGEM NEONATAL DA BAHIA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Professor Doutor Ney Boa Sorte

SALVADOR

2024

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença da urina de Xarope de Bordo (DXB), ou leucínose, é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva. Resulta da deficiência do complexo enzimático alfa-cetoácido-desidrogenase de cadeia ramificada, na qual a disfunção de uma ou mais de suas subunidades compromete o metabolismo dos aminoácidos (AA) valina, leucina e isoleucina, o que causa o acúmulo destes AA ou de seus metabólitos, resultando em intoxicação dos tecidos musculoesquelético e neural. A triagem neonatal, por sua vez é essencial para garantir a possibilidade de intervenção em tempo adequado a fim de evitar desfechos clínicos graves. **OBJETIVO:** Descrever as condições clínicas e laboratoriais das crianças com triagem positiva para Doença do Xarope de Bordo, à admissão no Serviço de Referência para Triagem Neonatal (SRTN) da Bahia, entre os anos de 2011 e 2022. **MÉTODOS:** Estudo longitudinal retrospectivo de braço único com foco nos desfechos clínicos e laboratoriais. A amostra foi constituída por todos os pacientes com triagem positiva para DXB ou que foram encaminhadas ao SRTN para investigação de DXB (suspeita clínica) no período estudado. Os dados foram obtidos nos prontuários e registros administrativos do SRTN. Admissão no SRTN foi considerada desde o primeiro contato realizado pela busca ativa para encontrar o caso suspeito até a realização da primeira consulta multiprofissional no serviço. Estatística descritiva foi utilizada para descrever os dados. **RESULTADOS:** Foram identificados 50 pacientes com diagnóstico de DXB. e no momento da admissão no SRTN, 48% já haviam falecido, 30% estavam internados e 22% fizeram avaliação ambulatorial. A mediana (p25-75) de idade na realização do teste do pezinho de 6 (4-9) dias. A descrição sintomática foi obtida em 24 (48,0%) pacientes. Desses, 43,5% apresentaram convulsões e dificuldade de alimentação, que ocorreram até a 2ª semana de vida. Foram identificados 32 óbitos na admissão, sendo 75% destes anteriores ao momento do contato para orientações a respeito da doença. Os valores médios (DP) de leucina e isoleucina nos exames quantitativos Neo Lisa MSUD Kit[®], Espectrometria de Massa em Tandem foram 956,0 (611,6) e 1.001,0 (923,2) respectivamente. Os valores médios de Leucina nos exames quantitativos na Cromatografia Líquida de Alta Performance e no Painel de Leucínose foram, por sua vez, foram 1.449,9 (1.265,8) e 1.001,9 (643,6) respectivamente. **CONCLUSÃO:** A DXB se apresentou como uma doença grave, de sintomatologia precoce e letalidade elevada. Os dados reforçam a necessidade de diversos aprimoramentos no fluxo da triagem neonatal, para que esse procedimento seja efetivo. O prognóstico dos pacientes é extremamente dependente da realização da triagem neonatal no tempo preconizado, para permitir a intervenção e manejo adequado. **Palavras-chave:** Doença da Urina de Xarope de Bordo. Triagem Neonatal. Erros Inatos do Metabolismo. Sintomas Clínicos. Diagnóstico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Maple Syrup Urine Disease (MSUD), or leucinosi, is an inborn error of metabolism with autosomal recessive inheritance. It results from the deficiency of the branched-chain alpha-ketoacid-dehydrogenase enzyme complex, in which the dysfunction of one or more of its subunits compromises the metabolism of the amino acids (AA) valine, leucine and isoleucine, which causes the accumulation of these AA or their metabolites, resulting in intoxication of musculoskeletal and neural tissues. Therefore, neonatal screening, is essential to ensure the possibility of timely intervention to avoid serious clinical outcomes. **OBJECTIVE:** Describe the clinical and laboratory conditions of children with positive screening for Maple Syrup Disease, upon admission to the Reference Service for Neonatal Screening (RSNS) in Bahia, between the years 2011 and 2022. **METHODS:** Single-arm retrospective longitudinal study focusing on clinical and laboratory outcomes. The sample consisted of all patients who screened positive for MSUD or who were referred to the RSNS for investigation of MSUD (clinical suspicion) during the period studied. Data were obtained from RSNS medical records and administrative records. Admission to the RSNS was considered from the first contact carried out through active search to find the suspected case until the first multidisciplinary consultation in the service. Descriptive statistics were used to describe the data. **RESULTS:** Fifty patients diagnosed with DXB were identified and at the time of admission to the RSNS, 48% had already died, 30% were hospitalized and 22% underwent outpatient evaluation. The median (p25-75) age at the heel prick test was 6 (4-9) days. Symptomatic description was obtained in 24 (48.0%) patients. Of these, 43.5% had seizures and feeding difficulties, which occurred until the 2nd week of life. 32 deaths were identified upon admission, 75% of which were prior to the time of contact for guidance regarding the disease. The mean (SD) values of leucine and isoleucine in the Neo Lisa MSUD Kit®, Tandem Mass Spectrometry quantitative tests were 956.0 (611.6) and 1,001.0 (923.2) respectively. The average Leucine values in the quantitative tests in the High-Performance Liquid Chromatography and the Leucinosi Panel were 1,449.9 (1,265.8) and 1,001.9 (643.6) respectively. **CONCLUSION:** MSUD presented itself as a serious disease, with early symptoms and high lethality. The data reinforces the need for several improvements in the neonatal screening flow, so that this procedure is effective. The prognosis of patients is extremely dependent on neonatal screening being carried out within the recommended time, to allow for adequate intervention and management.

Keywords: Maple Syrup Urine Disease. Neonatal screening. Inborn Errors of Metabolism Clinical Symptoms. Diagnosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	8
2	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1	Doença do Xarope de Bordo	9
3.2	Triagem Neonatal	14
4	MÉTODOS	12
4.1	Delineamento do estudo	18
4.2	Local, população e período do estudo	18
4.3.	Tamanho e seleção amostral, Critérios de inclusão e exclusão	18
4.4.	Rotina da Triagem Neonatal para DXB	19
4.5.	Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados	19
4.6.	Operacionalização das variáveis	20
4.6.1	Variáveis Clínicas	20
4.6.2	Variáveis Laboratoriais	20
4.6.3	Variáveis antropométricas	20
4.6.4	Definição de caso de DXB	20
4.7	Análise dos Dados	21
5	RESULTADOS	22
5.1	Caracterização da população	22
5.2	Dados Clínicos	24
5.3	Dados laboratoriais	27
5.4	Caracterização dos óbitos	30
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	40
8	REFERÊNCIAS	41
9	APÊNDICES	23
9.1	APÊNDICE A	45
10	ANEXOS	
10.1	ANEXO1	50

1 INTRODUÇÃO

A Doença da urina de Xarope de Bordo (DXB), ou leucinose, é um erro inato do metabolismo de herança autossômica recessiva, que resulta da deficiência do complexo enzimático alfa-cetoácido-desidrogenase de cadeia ramificada (BCKDH), responsável pela etapa de desidrogenação no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada: valina, leucina e isoleucina.^{1,2} Desse modo, a disfunção de uma ou mais subunidades desse complexo provoca o aumento da concentração dos aminoácidos supracitados e dos seus respectivos intermediários metabólicos no plasma, resultando em intoxicação dos tecidos musculoesquelético e neural² podendo, a DXB então, ser considerada tanto uma aminoacidopatia como uma acidúria orgânica.³

Ademais, o grau de comprometimento do complexo enzimático possui diferentes níveis, de modo que as manifestações clínicas dependem, principalmente, da atividade residual enzimática², o que confere a esta patologia um espectro clínico bastante amplo^{2,3} com cinco formas de apresentação descritas até o momento. Os sintomas podem variar desde irritabilidade, letargia, inapetência até evolução para intoxicação grave, seguida por coma, edema cerebral, insuficiência respiratória e óbito.⁴ Por conseguinte, se faz necessário o diagnóstico adequado e antecipado da doença, pois, caso não se prossiga com o tratamento, o paciente pode evoluir com os sintomas mais graves, ou até mesmo edema cerebral e morte prematura, sobretudo no caso da apresentação clássica da doença, que é a forma mais comum em neonatos.^{2,4,5}

Com efeito, a Triagem Neonatal para DXB é uma ferramenta essencial para a investigação dos casos, especialmente os assintomáticos, para garantir a possibilidade de intervenção em tempo adequado e evitar o desfecho clínico de óbito, além de atenuar os sinais e sintomas associados a intoxicação neurometabólica, e garantir um adequado desenvolvimento neurocognitivo e motor dos pacientes.⁶

Embora o Sistema Único de Saúde (SUS) não disponibilizasse a triagem neonatal para esta doença, desde 1992, no estado da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais Salvador (APAE Salvador), Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN) desde 2001, promove o teste de triagem para DXB através do SUS e realiza, desde o ano de 2002, a cromatografia qualitativa de aminoácidos (CAA) como método diagnóstico de aminoacidopatias, permitindo, então, a identificação de alteração no exame pela concentração de leucina e isoleucina.⁷

Recentemente, em 2021 foi sancionada a lei nº14.154, de 24 de Maio de 2021 que ampliou a triagem neonatal no Brasil, contemplando a detecção de mais de 50 doenças,

entra as quais aa leucinose. Portanto, conhecer como se comportou um programa de triagem universal para a DXB no 4º maior estado brasileiro em termos geográficos, mas um dos mais pobres do país, com foco nos aspectos do desempenho clínico-laboratorial do Programa de Triagem Neonatal para Doença do Xarope de Bordo (DXB) é de extrema relevância para identificar os desafios e lições que podem ser aprendidas nesta experiência de saúde pública.

2 OBJETIVO

2.1. Geral:

Descrever as condições clínicas e laboratoriais das crianças com triagem positiva para Doença do Xarope de Bordo, à admissão no SRTN, entre os anos de 2011 e 2022.

2.2. Específicos

- a) Conhecer o perfil clínico-laboratorial das crianças com diagnóstico confirmado da doença, nascidas na Bahia a partir de 2011, triadas pelo teste do pezinho ou com diagnóstico clínico, bem como daquelas com triagem neonatal positiva, mas, sem conclusão diagnóstica;
- b) Descrever a cronologia dos sinais e sintomas manifestados no início da apresentação do quadro;
- c) Caracterizar os exames de triagem e confirmatórios para a Doença do Xarope de Bordo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Doença do Xarope de Bordo

A leucínose, tipicamente conhecida como Doença da urina de xarope de bordo (DXB), corresponde a uma doença genética de herança autossômica recessiva que compromete o complexo α -cetoácido de cadeia ramificada desidrogenase (BCKDH).⁴

A primeira descrição da qual se tem registro foi em 1954, feita por Menkes e associados⁸, que caracterizaram quatro irmãos saudáveis ao nascimento mas, no intervalo de uma semana, evoluíram com quadros de encefalopatia e apresentaram casos progressivos de uma doença neurológica degenerativa que ainda não havia sido descrita.⁴ Com as manifestações clínicas de convulsão, espasticidade, irregularidades respiratórias e parada respiratória, em três meses os irmãos vieram a óbito com edema cerebral e notou-se um odor similar ao do xarope de bordo em suas urinas, o que justifica a origem do nome da doença.^{5,8,9}

Em condições de normalidade, o BCKDH tem por função a desidrogenação na segunda etapa do metabolismo de três aminoácidos essenciais de cadeia ramificada (BCAA), leucina, valina e isoleucina, necessários para funções fisiológicas.^{1,2}

Com o prejuízo na função de uma ou mais destas enzimas, tem-se o aumento dos níveis plasmáticos desses aminoácidos, com conseqüente intoxicação dos tecidos musculoesquelético e neural, de modo que cada tipo de defeito enzimático apresentará uma manifestação característica.²

3.1.1. Erro inato do metabolismo

O conceito de doenças genéticas engloba uma série de afecções de maneira ampla, incluindo doenças gênicas como uma de suas categorias.¹⁰

De maneira geral, as doenças genéticas correspondem a mutações que podem comprometer a síntese proteica de uma forma quantitativa, com produção abaixo dos valores de normalidade, ou qualitativa, proteínas defeituosas ou ausentes.¹¹

Nesse sentido, um distúrbio genético que causa o bloqueio de uma via metabólica específica, preponderantemente pela ausência ou disfunção de uma enzima, é categorizado como um erro inato do metabolismo (EIM), conceito definido pela primeira vez por Archibald Garrod em 1902.^{10,11}

Os EIMs possuem manifestações clínicas ocasionadas por defeitos bioquímicos em vias metabólicas normais de origem genética hereditária.¹¹ Tais manifestações podem resultar tanto do acúmulo do precursor, que deixa de ser metabolizado e, por vezes possui efeito tóxico, como pela ausência do produto de reação que se obteria ao final da via metabólica.^{10,11}

Bem como boa parte das aminoacidopatias, a DXB apresenta uma heterogeneidade genética, a qual pode ser explicada pelas mutações variadas que comprometem as diferentes subunidades da desidrogenase de aminoácidos de cadeia ramificada BCKDH.⁵ Assim, o comprometimento bialélico de qualquer um dos três genes que codificam as subunidades do complexo enzimático BCKDH (BCKDHA, BCKDHB, DBT) prejudica, então, o catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada causando acúmulo desses e os derivados da primeira etapa do catabolismo, com manifestações neurológicas e musculoesqueléticas.^{9,10}

3.1.2. Metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, estrutura e função do complexo enzimático mitocondrial.

Em geral, o metabolismo dos aminoácidos inclui duas etapas principais: remoção do grupo α -amino na forma de ureia, reação catalisada pelas aminotransferases, e em seguida ocorre a oxidação dos esqueletos carbonados a CO_2 e H_2O , com geração de ATP como subproduto ou então produção de glicose pela gliconeogênese no fígado.^{12,13}

No caso da leucina, valina e isoleucina, os BCAAs, em condições de normalidade, o metabolismo ocorre com uma combinação de transaminação/desaminação oxidativa que forma amônia convertida em ureia.^{1,12}

A reação se inicia com a transaminação reversível catalisada por uma única aminotransferase de cadeia ramificada, que possui isoformas citosólica (BCATc) e mitocondrial (BCATm).^{1,12,13} Esta etapa pode ocorrer em muitos tecidos, mas principalmente no tecido muscular esquelético.¹⁴ Em seguida, os alfa-cetoácidos de cadeia ramificada são transportados ao fígado, no qual a taxa de atividade da BCDKC é bem expressiva,¹⁴ e então, ocorre a descarboxilação oxidativa irreversível e tioesterificação desses produtos intermediários de reação, por um único complexo cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKDC) localizado na mitocôndria, formando derivados de coenzima A.¹³ As etapas seguintes de degradação após a BCKAD

são diversas, e os produtos de reação, succinil-CoA e acetil-CoA podem seguir para o ciclo de Krebs ou servir como precursores da lipogênese.^{2,5}

Portanto, o bloqueio metabólico que ocorre com o comprometimento da função da BCKAD na DXB causa o acúmulo tanto dos α -aminoácidos de cadeia ramificada, como dos produtos de reação da primeira etapa do catabolismo, os α -cetoácidos de cadeia ramificada.^{1,10,13}

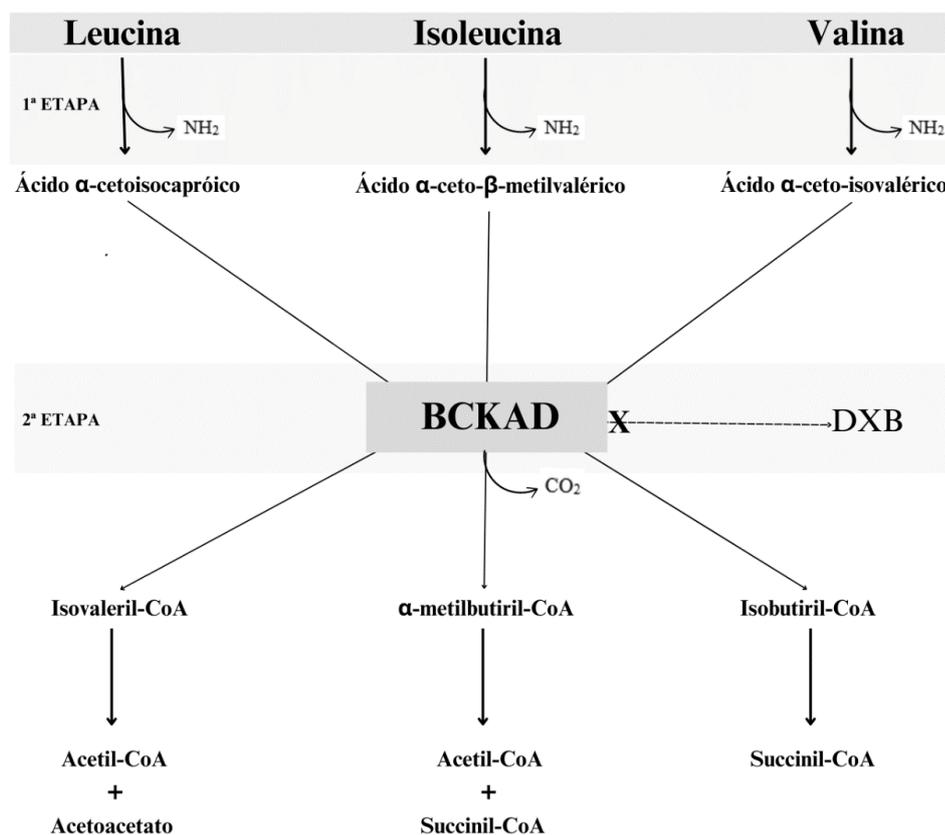


Figura 1 – Via metabólica dos BCAAs e bloqueio metabólico na DXB. Adaptado de CHUANG et al¹³

O complexo enzimático BCKAD apresenta múltiplos componentes.² A descarboxilase dependente de pirofosfato de tiamina, E1, que possui subunidades E1 α e E1 β ^{2,15}, catalisadora nas três reações de descarboxilação dos alfa-cetoácidos mediada por tiamina;^{1,16} A, transacilase, dependente de lipoato, E2, também denominada de aciltransferase, a qual auxilia na transferência do grupo acil de cadeia ramificada para a coenzima A, gerando então as moléculas acil-CoA de cadeia ramificada;⁵ A

desidrogenase, E3, uma flavoproteína que converte a porção lipoil para sua forma oxidada ativa.^{1,5}

Assim, uma alteração na estrutura de uma ou mais das subunidades supracitadas pode comprometer o metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada e então resultar em diversos sintomas para o paciente, o que confere grande amplitude clínica ao paciente com DXB.

3.1.3. Manifestações clínicas

É importante ressaltar o amplo espectro clínico dos erros inatos do metabolismo, de modo que seus sinais e sintomas podem variar desde apresentação pré-natal, com soluços, por exemplo, até afecções psiquiátricas na vida adulta¹¹.

No caso da DXB, existem atualmente cinco fenótipos típicos da doença, cujo quadro clínico manifestado depende, sobretudo, da atividade residual da BCKAD ^{2,4}. Desse modo, a idade de apresentação dos primeiros sintomas varia segundo a atividade enzimática residual, sendo as formas clássica e deficiente em E3 as principais da vida neonatal, bem como as mais severas ^{2,4,13}.

A gravidade da forma deficiente em E3 se deve à presença deste componente em diferentes complexos de desidrogenase além da BCKAD – os complexos alfa-cetoglutarato desidrogenase e piruvato desidrogenase.^{2,13} Assim, o distúrbio da síntese do componente E3 resultante de uma alteração genética causa, portanto, um distúrbio simultâneo das cetoácido desidrogenases. ¹³

Já na forma clássica, uma atividade residual < 2% da BCKAD provoca a apresentação precoce de sintomas e, caso não se prossiga o tratamento, o quadro pode apresentar rápida evolução e morte prematura do paciente ^{1,13}. Porém, aqueles que sobrevivem ao período neonatal cursam, frequentemente, com atraso no desenvolvimento mental ¹³ e cada episódio agudo de intoxicação metabólica pelo aumento da concentração de leucina, apresenta risco de edema cerebral e morte ⁴.

Por outro lado, as formas intermediária, intermitente e responsiva a tiamina, apresentam uma atividade residual da BCKAD mais alta, podendo chegar até a faixa dos 20 a 40% ⁴. Desse modo, um marco importante dessas formas é a apresentação tardia dos sintomas, além de um padrão de manifestação sintomática intermitente ^{2,4,13}. Portanto, a presença de uma taxa considerável de atividade enzimática residual, não isenta o paciente

portador da possibilidade de sofrer uma intoxicação metabólica grave, podendo esta, a depender do grau do estresse fisiológico, resultar em morte.⁴

i. Forma clássica

A forma clássica de apresentação da DXB, constitui a mais comum e mais grave manifestação da doença, devido à baixa atividade enzimática residual, que se aproxima dos 2%.⁴ Nesse sentido, inicialmente os neonatos podem apresentar-se assintomáticos, porém desprovidos do tratamento adequado, é provável que manifestem os primeiros sintomas, sobretudo o odor característico de xarope de bordo na urina e no cerume.^{2,4}

Ainda, caso o tratamento adequado não seja iniciado, o paciente pode cursar com inapetência, vômitos, letargia, “movimentos de ciclista”, convulsões, intoxicação grave, e evoluir para coma, edema cerebral e insuficiência respiratória central e, conseqüentemente, morte prematura^{2,7}.

É importante ressaltar que, obrigatoriamente, pacientes com a forma clássica da doença apresentarão sintomas no período neonatal, enquanto nos demais fenótipos, existe uma série de variáveis determinantes para tal bem como, taxa de crescimento, episódios e severidade de processo infeccioso e ingestão calórica de tiamina⁴.

ii. Forma intermediária

Na forma intermediária, há até 30% da atividade residual da BCKAD, portanto, a idade de aparecimento dos primeiros sintomas é variável, e pode ou não se manifestar no período neonatal², no entanto o odor característico do xarope de bordo presente na urina é uma manifestação frequente.^{2,4}

As manifestações clínicas comumente incluem atraso do desenvolvimento físico e motor, intolerância alimentar a alimentos com proteínas.⁷ Embora se tenha um potencial metabólico residual considerável da enzima, frente a situações de estresse catabólico como trauma, cirurgias, exercícios físicos, pode haver intoxicação metabólica severa e edema cerebral.^{2,4}

iii. Forma intermitente

Bem como na forma intermediária, a forma intermitente tem como característica a manifestação dos sintomas fora do período neonatal, e pode surgir em idades variadas sendo o seu diagnóstico mais comumente realizado frente à suspeita de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.^{4,17} No entanto, é possível que o paciente apresente

desenvolvimento normal sem manifestação de sintomas nos primeiros meses de vida⁷, porém, crises agudas de descompensação metabólica proporcionadas por quadros infecciosos ou sobrecarga proteica, por exemplo, provocam manifestações clínicas semelhantes às da forma clássica¹⁷.

iv. Forma responsiva a tiamina

Na forma responsiva à tiamina, as manifestações clínicas, quando presentes, nas crises agudas, se assemelham às da forma intermediária.² Entretanto, algo que diferencia as duas formas, é a melhora dos índices laboratoriais e quadro clínico na forma responsiva à tiamina frente à terapêutica com tiamina.¹⁷

A atividade enzimática residual dessa forma é de 40%, portanto, não há manifestação neonatal dos sintomas, excetuando-se caso de manifestação aguda.^{2,7}

v. Forma deficiente de E3

Além da BCKAD, a subunidade E3 integra mais duas enzimas desidrogenase de cadeia ramificada, portanto, a forma deficiente de E3 apresenta um alto índice de gravidade e um fenótipo extenso.² Os portadores dessa apresentação podem cursar com atraso no desenvolvimento, vômitos, hipotonia, dentre outros que podem vir associados à acidose láctica grave.^{2,7,17}

3.2 Triagem Neonatal e diagnóstico para DXB

A triagem neonatal consiste em um programa para rastreamento de doenças em recém-nascidos e permite o diagnóstico de doenças em que o diagnóstico clínico é pouco provável de ser realizado em tempo hábil⁶, e, por conseguinte, evitar ou diminuir eventuais problemas no desenvolvimento e o óbito.¹⁸ Tal estratégia faz parte de políticas públicas de diversos países, e, no Brasil desde 2001, está incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS), como um programa universal, realizado por meio de ações de triagem, diagnóstico, acompanhamento e tratamento dos recém-nascidos identificados.

O Programa de Triagem Neonatal (PNTN) no Brasil inclui quatro testes que devem ser feitos em intervalos de tempo máximo específicos. Nas primeiras 24 horas de vida, a oximetria de pulso (teste do coraçãozinho) e o teste do reflexo vermelho (teste do olhinho) devem ser realizados. A triagem biológica (teste do pezinho), por sua vez, deve ser realizada entre o 3º e 5º dia de vida, enquanto a triagem auditiva pode ser realizada

durante o primeiro mês de vida.¹⁸ Embora, a tolerância de tempo para a realização dos testes seja diferente, a triagem neonatal precoce, de maneira geral, é essencial para acompanhamento e controle dos casos positivos, bem como evitar sequelas irreversíveis ao desenvolvimento do paciente e o óbito.⁶

No que diz respeito à DXB, o uso da espectrometria de massa em tandem (MS/MS), como método diagnóstico padrão-ouro, permite o diagnóstico da doença, ainda que o paciente esteja assintomático¹⁹. No entanto, na maioria dos estados brasileiros, até o ano de 2021, não era possível ter acesso ao teste para DXB pela rede assistencial do SUS, que apenas estava disponível em alguns serviços privados.

Porém, na Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais Salvador (APAE Salvador), Serviço de Referência de Triagem Neonatal (SRTN), desde 1992, realiza a triagem neonatal e, em 2021, com a efetivação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) na Bahia e em todo o Brasil, passa a ser o único Serviço de Referência em Triagem Neonatal (SRTN) credenciado pelo Ministério da Saúde no estado, sendo responsável pelo processamento de testes dos 417 municípios baianos pelo SUS e e realizando alguns exames de laboratórios da rede privada.⁷

Desde o ano de 2002, a APAE realiza a cromatografia de aminoácidos em camada delgada (CAA) como método diagnóstico de aminoacidopatias, o qual fornece um resultado semiquantitativo⁷sendo, pois, um teste de triagem, mas não diagnóstico. O exame acusa a alteração pela concentração de leucina e isoleucina. A partir da evidência de alteração no resultado da CAA, o NeoLISA-MSUD[®], é aplicado para determinar de forma quantitativa estimada, a concentração dos aminoácidos leucina e isoleucina em conjunto.²⁰ O diagnóstico de DXB é então confirmado a partir da identificação de níveis elevados dos metabólitos específicos de valina, leucina, isoleucina pela cromatografia líquida de alta performance (HPLC).^{7,18}

Recentemente, no ano de 2021, foi sancionada a lei nº14.154, de 24 de maio de 2021 que amplia a triagem neonatal para permitir a detecção de 50 doenças e, futuramente, contemplará a leucinoze como um dos possíveis diagnósticos de aminoacidopatia.²¹ Até o momento, no entanto, a implementação da triagem neonatal ampliada, tem sido particular de cada estado e, conforme orientação do Governo Federal, deverá ocorrer em duas etapas, de modo que a inclusão do diagnóstico de aminoacidopatias será feita na segunda etapa.²¹

Nos países desenvolvidos que implantaram a triagem neonatal para aminoacidopatias, incluindo a DXB, a espectrometria de massa em tandem (MS/MS) em única amostra é o método diagnóstico utilizado. Esse método apresenta sensibilidade de 98% e especificidade de 100%, e pode realizar o diagnóstico de diversas doenças em um único exame. Contudo, no PNTN, o uso da MS/MS ainda está previsto para ser implantado no processo de TN expandida, em fase de operacionalização. Como desvantagens, possui um alto custo, o que dificulta a sua implantação nos serviços de referência de triagem neonatal e não separa a leucina da isoleucina, fornecendo o quantitativo conjunto desses dois aminoácidos, o que pode atrapalhar o manejo clínico específico.^{7,18} Porém, ainda que apresente altas especificidade e sensibilidade, não pode ser utilizado como exame diagnóstico, visto que um resultado alterado indica apenas casos suspeitos, pois a alteração inicial nos parâmetros investigados pode ser devida uma condição transitória sendo necessário, portanto, um exame quantitativo adicional para confirmação diagnóstica.²²

O exame ideal para diagnóstico confirmatório em única amostra de papel filtro durante a triagem neonatal seria o Perfil quantitativo para Leucinose ou Painel de Leucinose. Tal exame permite a dosagem da aloisoleucina, cuja especificidade é muito alta para pacientes com Leucinose, além de ser quase indetectável em indivíduos não doentes, o que permitiria desde o primeiro momento a separação de pacientes com DXB dos falsos positivos por alterações transitórias.²³ Contudo, o exame possui um alto custo, o que dificulta a sua implantação como exame de rotina nos serviços de referência de triagem neonatal.^{7,18}

O diagnóstico e a intervenção precoce, ainda que no período assintomático, têm se mostrado de grande importância para o prognóstico de crianças com DXB. Nesse sentido, um estudo comparativo da evolução clínica entre dois grupos de pacientes – diagnosticados pela triagem neonatal e diagnosticados clinicamente – foi realizado com pacientes na Alemanha e na Áustria.²⁴ Segundo os dados do estudo o manejo dos pacientes diagnosticados pela triagem foi mais eficaz se comparado com o dos diagnosticados pelo perfil clínico, visto que a intervenção pode ser realizada antes da descompensação metabólica, e o encaminhamento antecipado para serviços de referência, contribuem significativamente para o desfecho positivo e sobrevida do paciente²⁴

Ademais, segundo um estudo realizado na Espanha por Couce et.al,²⁵ pacientes com diagnóstico tardio tendem a ter níveis mais altos de leucina, manifestações neurológicas mais severas e maior número de internamentos.

É evidente, portanto, a relevância do diagnóstico antecipado, tratamento e acompanhamento longitudinal dos pacientes portadores da DXB para o seu desenvolvimento e aumento da sobrevida.^{24,25}

4. MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Estudo longitudinal retrospectivo de braço único (somente doentes) com coleta longitudinal dos dados de interesse desde o momento de realização do teste de triagem neonatal até a admissão da criança com DXB no SRTN ou ocorrência de óbito. Este estudo faz parte de um projeto principal intitulado "Avaliação do desempenho clínico, laboratorial e operacional da Triagem Neonatal para Doença do Xarope de Bordo (DXB) no estado da Bahia: Estudo de Base Populacional". Esse projeto foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia HUPES/UFBA, Parecer nº 6.030.746 /2022 (Anexo 1)

4.2 Local, População e Período do estudo

O estudo foi realizado no SRTN da Bahia, a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (APAE Salvador) e no Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (HUPES) que, respectivamente, fornecem assistência integral com serviços educacionais, de saúde e de acompanhamento, bem como apoio às famílias, para facilitar a inclusão das pessoas com deficiência intelectual na sociedade e a assistência hospitalar em casos de internamento por descompensação aguda do quadro grave de DXB. Os dois serviços são os únicos credenciados no estado da Bahia, pelo Ministério da Saúde, como Serviços de Referência em Doenças Raras (SRDR).

A partir do banco de dados da instituição, foram selecionadas todas as crianças com triagem positiva para DXB no período de 2011 a 2022, no Estado da Bahia, independente da origem ter sido pela triagem neonatal ou por encaminhamento de outros serviços públicos ou privados ao SRTN.

4.3 Tamanho e Seleção Amostral, Critérios de inclusão e exclusão

Sendo o SRTN o único serviço de referência na Bahia para o atendimento ambulatorial com equipe médica e nutricional especializada, com capacidade para o diagnóstico bioquímico de indivíduos com DXB e com estoque de fórmula metabólica para uso imediato, espera-se que todos os casos conhecidos no estado, no período proposto, estejam em seguimento neste serviço ou tenha sido notificado ao SRTN.

Desse modo, todas as crianças conhecidas como tendo triagem positiva para DXB ou suspeição clínica da doença foram incluídas na amostra, que totalizou 50 pacientes.

Não houve exclusão de nenhum caso e os dados ausentes sejam por óbito precoce e/ou falta de informação nos prontuários foram informados.

4.4 Rotina da Triagem Neonatal para DXB

Atualmente, a APAE Salvador adota o seguinte protocolo para a TN de Leucinoze: Análise semiquantitativa com CAA combinada à análise quantitativa do NeoLisa MSUD kit[®] da 1^a amostra (coleta do teste do pezinho). A partir de um resultado alterado na CAA, uma dosagem imediata na mesma amostra é realizada no NeoLisa MSUD kit[®]. Caso a dosagem quantitativa do Kit seja alterada, é necessária a realização de exames confirmatórios para diagnóstico da doença que podem ser realizados pela HPLC, Painel de Leucinoze ou MS/MS, além de uma segunda dosagem quantitativa pelo NeoLisa MSUD kit[®].

Já no primeiro resultado alterado, a equipe de busca ativa do SRTN entra em contato com a Unidade de saúde da qual provem o exame para imediata busca do RN triado. Em caso de óbito, esforços para a busca de dados para caracterizar o mesmo são realizados pela equipe médica. Em caso de internamento, a equipe entra em contato com o hospital em que se encontra o RN para buscar informações acerca do quadro clínico, dar o suporte inicial para instituição imediata de medidas de tratamento para a doença e fornecer o suporte bioquímico para confirmação diagnóstica e monitoramento da resposta terapêutica, bem como buscar a regulação da criança para o HUPES ou outra unidade com Unidade de Terapia Intensiva Neonatal ou Pediátrica, que possa dar o melhor suporte possível. Caso a criança se apresente assintomática, uma consulta de urgência no SRTN é agendada.

4.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados

Os dados dos pacientes foram obtidos a partir dos prontuários disponíveis no SRTN, com o formulário de coleta de dados da consulta de admissão disponível no Apêndice A. Esse formulário foi implementado em formato eletrônico da plataforma de captura de dados, o REDCap[®].

A consulta de admissão no SRTN foi considerada como o primeiro momento em que a equipe especializada do SRTN estabeleceu contato para informar o resultado do teste alterado e/ou promoveu orientações sobre a doença e/ou para manejo do recém-nascido (RN) internado, podendo estas serem orientações à distância, ou atendimento presencial no SRTN.

4.6 Operacionalização das variáveis

4.6.1. Variáveis Clínicas

Foram coletadas as seguintes variáveis quantitativas contínuas independentes: idade, data de nascimento, data da realização do teste de triagem neonatal e idade de apresentação dos sinais e sintomas.

As variáveis qualitativas nominais coletadas foram a presença ou não dos sinais e sintomas listados: sucção débil, letargia, perda de peso, odor adocicado na urina ou no cerúmen, vômitos, convulsão, dificuldade de alimentação, atraso de desenvolvimento físico e motor, sonolência, hipoatividade, letargia, ataxia, coma, posição de opistótono, convulsão.

Os sinais e sintomas coletados na consulta de admissão, correspondem às manifestações descritas em prontuário desde o nascimento até a data da admissão, de modo que a idade de apresentação foi calculada a partir da data de manifestação, quando esta estivesse disponível no prontuário. Para os casos cuja data não foi encontrada, o valor não foi preenchido.

4.6.2. Variáveis Laboratoriais

As variáveis laboratoriais referentes aos valores dos aminoácidos de cadeia ramificada foram obtidas por método de análise. A dosagem sérica primária desses, é realizada com o NeoLisa MSUD kit[®], para todo paciente que tenha tido a 1^a amostra da CAA alterada para Leucina/Isoleucina.

Ainda, foram coletados também os índices de aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina, valina, aloisoleucina) para os métodos de análise: HPLC, Painel de Leucinose e MS/MS, para os pacientes em que tais exames foram realizados.

4.6.3. Variáveis antropométricas

As variáveis quantitativas, contínuas, dependentes da categoria foram: peso ao nascer, estatura/altura ao nascer e perímetro cefálico ao nascer.

4.6.4 Definição de caso de DXB

Foi considerado caso confirmado de DXB, aqueles que tiveram confirmação diagnóstica pelos exames HPLC, MS/MS, ou Painel de Leucinose. Foi considerado caso provável os que apresentaram alteração na CAA qualitativa e NeoLisaMSUD kit[®], com

quadro clínico compatível, mas que não puderam realizar o exame bioquímico confirmatório ou por já ter ocorrido óbito no momento do primeiro contato da busca ativa e/ou estarem internados e não ter sido possível a coleta do exame confirmatório.

4.7 Análise dos Dados

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do Software STATA, versão 17.0. Os dados foram apresentados por meio de estatística descritiva (medidas de frequência, tendência central, dispersão e localização). Gráficos e tabelas foram utilizados para auxiliar na descrição dos dados. O coeficiente de correlação foi utilizado para avaliar a correlação dos resultados de leucina e/ou isoleucina obtido entre os métodos utilizados. Para tal, valores entre 0,7 a 0,9 positivo ou negativo, foram considerados como uma correlação forte; entre 0,5 e 0,7, positivo ou negativo, uma correlação moderada e, entre 0,3 e 0,5, positivo ou negativo, uma correlação fraca. Coeficientes entre 0 a 0,3, positivo ou negativo, indicaram uma correlação desprezível.

5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

A partir da coleta de dados da Busca Ativa do SRTN, foram encontrados 50 pacientes entre os anos de 2011 e 2022 com diagnóstico confirmado para DXB, ou que vieram a óbito antes da confirmação da doença (diagnóstico provável). No momento da admissão, 24 (48%) pacientes já haviam falecido, 15 (30%) estavam internados e 11 (22%) fizeram a primeira avaliação em ambulatório, sem internamento prévio.

A maioria dos pacientes (96%) teve a coleta do teste do pezinho realizada em unidades externas, tendo sido realizados apenas dois testes (4%) no SRTN.

Os dados antropométricos neonatais estão dispostos na Tabela 1. Observou-se que a maior parte dos RN foi a termo (23/38; 60,5%) e, dentre aqueles com o dado de Idade Gestacional (IG) disponível, o valor mediano (p25 - p75), foi de 39 semanas (36 semanas – 40 semanas). Foram identificados três pacientes em prematuridade extrema com IG equivalente a 25 semanas, 26 semanas, 29 semanas e 2 dias, e um paciente de prematuridade limítrofe com IG de 35 semanas.

Tabela 1: Características antropométricas dos RNs, idade da coleta e de admissão no SRTN, entre os 50 casos estudados. SRTN, Bahia, 2011 a 2022.

Características da população	N*	Média (DP)	Mediana (p25-p75)	Min - Max
Antecedentes obstétricos e neonatais				
IG (semanas)	19	36,7 (4,7)	39 (36 - 40)	25 - 41
IG > 37 semanas**		14 (73,7)	-	-
Peso (g)	40	2290,6 (1156,6)	2720 (847,5 - 3220)	478 - 3995
Peso > 2500g**		23 (57,5)	-	-
Perímetro cefálico (cm)	6	34,5 (1,38)	35 (34 - 35)	32 - 35,7
Comprimento ao nascer (cm)	10	48,7 (1,65)	49 (49 - 50)	46 - 50,5
Triagem neonatal				
Idade da realização do TP (dias)	50	10,3 (12,92)	6 (4 - 9)	1 - 72
Idade na admissão (dias)	24	27,1 (13,03)	25 (22 - 33)	3 - 63

*N: número de crianças com dados disponíveis; ** Valores expressos em N (%).

IG: idade gestacional; TP: teste do pezinho; p25: percentil 25; p75: percentil 75; Min: valor mínimo; Max: valor máximo.

Fonte: Prontuários do SRTN, APAE Salvador.

De mesmo modo, a maior parte da amostra estudada apresentava valores antropométricos adequados para o nascimento, cuja caracterização de peso, perímetro cefálico e comprimento ao nascer está descrita na Tabela 1.

A média (DP) de idade da realização do teste do pezinho, entre os 50 diagnosticados, foi de 10,0 (12,9) dias, com mediana (p25 – p75) de 6,0 (4,0 – 9,0) dias (Tabela 1). Nestas crianças, 21 (42,0%) dos pacientes tiveram a amostra coletada no período preconizado pelo Programa de Triagem neonatal entre o 3º e 5º dia, enquanto a idade de coleta de 27 (54,0%) pacientes, esteve acima desse período e variou entre o 6º e 72º dia de vida. A média do tempo entre o cadastro do exame no SRTN e a liberação do resultado foi de 3,5 (3,9) dias. O momento de admissão no SRTN ocorreu, em mediana (p25-p75), em 25 (22 - 33) dias.

No que tange aos antecedentes médicos, descritos na Tabela 2, foram encontrados 18 registros do histórico de consanguinidade, em que a frequência de diagnóstico positivo em filhos de pais não consanguíneos foi maior, equivalente a 61,1% da amostra. Ademais, o histórico familiar de DXB não se mostrou frequente, visto que 83,3% corresponderam ao primeiro caso na família ainda que 45% das mulheres já tivessem tido mais de 1 filho. Além dos antecedentes familiares, o aleitamento materno exclusivo foi predominante, equivalente a 51,9% da amostra, estando os demais valores de caracterização da alimentação dispostos na Tabela 2.

Tabela 2: Antecedentes médicos e de alimentação disponíveis no SRTN (n=18), entre os 50 casos estudados. SRTN, Bahia, 2011 a 2022.

Características da população	Total Disponível	N	%
Antecedentes médicos			
Filhos de pais consanguíneos	18	7	38,9
Casos prévios de DXB na família	18	3	16,7
1º filho do casal com DXB	18	15	83,3
Tipo de alimentação			
Aleitamento materno exclusivo	18	14	51,9
Aleitamento materno misto	18	8	29,6
Fórmula infantil	18	5	18,5

Fonte: Prontuários do SRTN, APAE Salvador

5.2 Dados Clínicos

Dos 50 pacientes, em 26 deles (52,0%) não foi encontrada a descrição dos sintomas e sinais apresentados pela criança, por falta de contato com a família ou equipe médica, ou por ausência de registro em prontuário, uma vez que o paciente nunca foi avaliado no SRTN, mesmo que remotamente. Entre os demais, uma criança (3,7%) foi diagnosticada ainda assintomática, com história de irmão falecido com diagnóstico conhecido de DXB, enquanto os sintomáticos até momento da admissão totalizaram 23 pacientes.

Dentre os sinais e sintomas descritos (Tabela 3), dois se mostraram mais frequentes na amostra, ambos com 43,5% de prevalência: convulsão e dificuldade de alimentação, que descreve também recusa alimentar ou diminuição da frequência da alimentação.

Conforme demonstrado no gráfico 1, a manifestação desses dois sinais clínicos ocorreu, principalmente, até a segunda semana de vida. Assim, as crises convulsivas ocorreram em média (DP) aos 12,3 (17,9) dias de vida, enquanto a dificuldade alimentar foi descrita, em média (DP) aos 5,9 (1,5) dias de vida. Ademais, a presença de irritabilidade e choro frequente também foram manifestações comuns e apresentaram, respectivamente, valores de 34,8% e 30,4% (tabela 3), entre as crianças com dados disponíveis.

Embora o odor adocicado na urina seja o sintoma que intitula a doença, esta não foi uma manifestação frequente na amostra. Foi descrito em apenas um paciente (4,3%), que por sua vez, foi submetido à uma coleta tardia do Teste do pezinho (TP), com 46 dias de vida. O RN apresentou o sinal como relatado aos 63 dias de vida, idade na admissão, associado a outros três dos sintomas relatados como mais comuns na amostra estudada - convulsão, irritabilidade e choro frequente.

Tabela 3: Sinais e sintomas disponíveis nos prontuários do SRTN (n=24), entre os 50 casos estudados. SRTN, Bahia, 2011 a 2022.

Sinais e Sintomas	N (%)	Idade de apresentação (dias)		
		Média (DP)	Mediana (p25-p75)	Min-Max
Sucção débil	8 (33,3)	9,13 (12,9)	4 (3 – 8,5)	0 – 40
Sonolência	3 (12,5)	6 (1)	6 (5,5 – 6,5)	5 – 7
Hipoatividade	5 (20,8)	40 (17,4)	6 (4,8 – 15,3)	40
Letargia	4 (16,7)	7 (1,7)	8 (6,5 – 8)	5 - 8
Coma	4 (16,7)	10,8 (3,8)	11 (9 – 12,3)	6 – 15
Perda de peso	3 (12,5)	14 (14,14)	14 (9 - 19)	4 – 24
Odor adocicado na urina	1 (4,2)	63	63	63
Vômitos	2 (8,3)	16 (15,6)	16 (10,5 - 21,5)	5 – 27
Convulsão	10 (41,7)	12,3 (17,9)	7 (5 – 8,75)	5 – 63
Dificuldade de alimentação	10 (41,7)	5,9 (1,5)	5 (5 – 7)	4 – 8
Posição de opistótono	1 (4,2)	7	7	7
Movimentos de ciclista	1 (4,2)	-	-	-
Irritabilidade	8 (33,3)	18,6 (21,4)	7 (5 – 25,8)	3 – 63
Choro frequente	7 (29,2)	18,1 (21,6)	22 (5 - 30)	3 – 63
Sono intranquilo	2 (8,3)	22	22	22
Outros Sinais e Sintomas	10 (41,7)	-	-	-

Min: valor mínimo; Max: valor máximo.

Fonte: Prontuários do SRTN, APAE Salvador

Na categoria “Outros Sinais/Sintomas apresentados” foram descritas as demais manifestações clínicas associadas ao quadro, que estiveram presentes até o momento da admissão. Dentre os sinais e sintomas, a hipertonia de membros foi a mais frequente (5/23; 21,7%), seguido por diarreia (3/23; 13%). Foram descritos, ainda, sinais neurológicos com frequência única (1/23; 4,3%), os quais são nistagmo e reflexos osteos tendinosos aumentados.

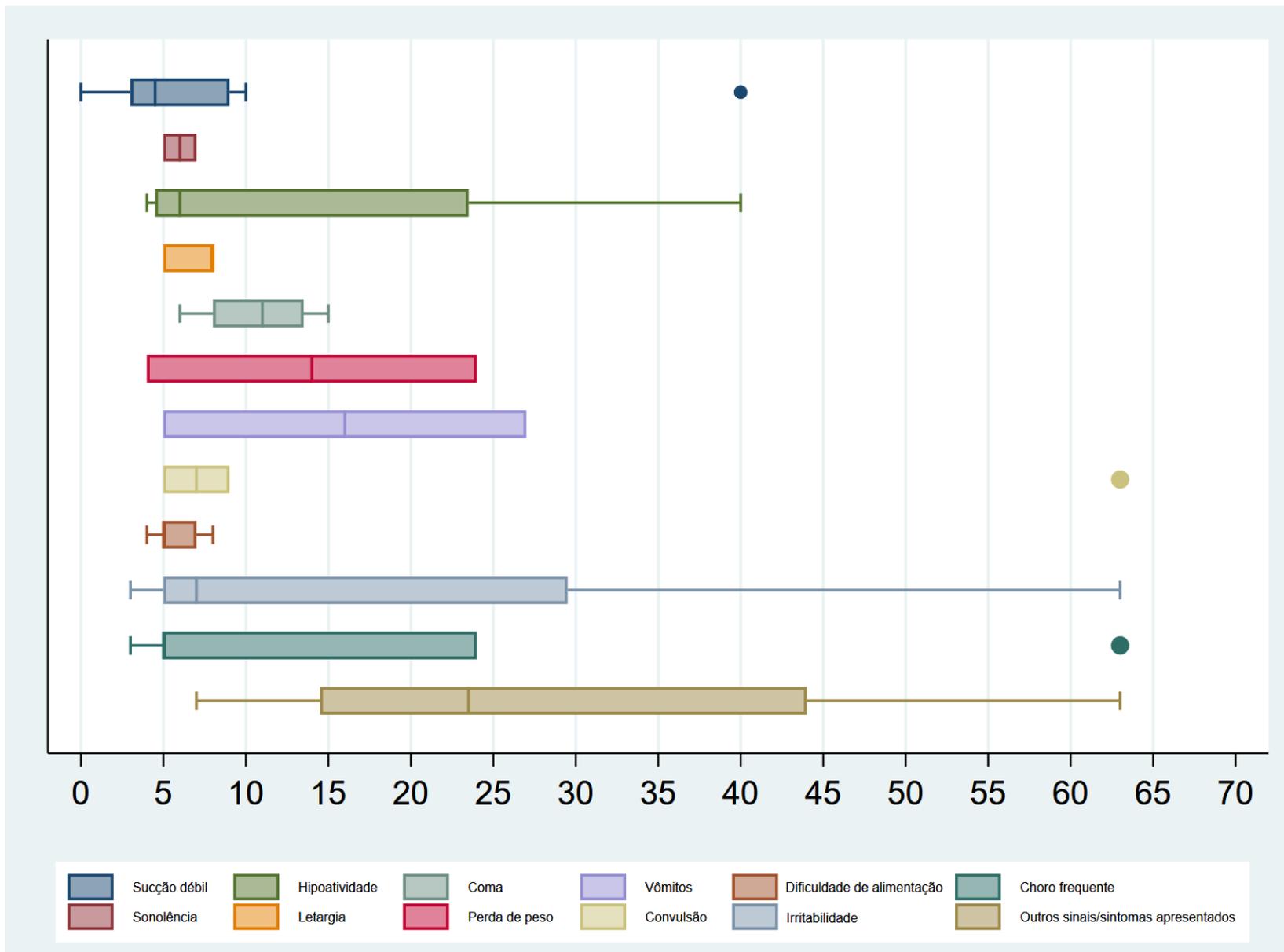


Imagem gerada com auxílio do Software STATA®

Figura 1: Boxplot descrevendo a cronologia dos sinais e sintomas descritos nos prontuários do SRTN entre 24 crianças com DXB confirmada, segundo dias de vida.

5.3 Dados Laboratoriais

Os resultados dos exames para quantificação dos aminoácidos de cadeia ramificada estão descritos na Tabela 4.

Observou-se uma ampla variação nos resultados de leucina, isoleucina, valina e/ou leucina/isoleucina, expressos pelos coeficientes de variação acima de 25% em praticamente todos os parâmetros aferidos (tabela 4).

A Figura 2 detalha a distribuição dos valores de modo comparativo entre os métodos. Foram considerados níveis de Leucina/Isoleucina para o NeoLisa MSUD Kit[®] e para a Espectrometria de Massa em Tandem, e níveis de Leucina da HPLC e do Painel de Leucinose.

Observou-se uma correlação forte e significativa ($r = 0,758$; $p = 0,029$) entre os níveis de leucina/isoleucina da 1^a amostra mensurada no NeoLisa MSUD Kit[®] e os níveis de leucina do Painel de Leucinose. Embora não seja significativa do ponto de vista estatístico, uma correlação moderada ($r = 0,667$; $p = 0,535$) entre as dosagens realizadas no NeoLisa MSUD Kit[®] e os valores de Leucina/isoleucina obtidos por meio da MS/MS foi descrita na amostra estudada.

Adicionalmente, uma correlação desprezível ($r = 0,227$; $p = 0,416$) foi encontrada entre os valores de leucina mensurados na HPLC e o NeoLisa MSUD Kit[®].

Tabela 4: Resultados dos exames laboratoriais específicos para quantificação de AA ramificados entre os 50 casos estudados. SRTN, Bahia, 2011 a 2022.

Exame	N (%)	Média (DP)	CV (%)	Mediana (p25-p75)	Mínimo - Máximo
NeoLisa MSUD Kit® (VR < 381,5 µmol/L)					
1ª amostra: Isoleucina/Leucina (µmol/L)	48 (96,0)	956,0 (611,6)	63,4	782,1 (534,1 – 992,3)	381,0 – 3.212,2
2ª amostra: Isoleucina/Leucina (µmol/L)	23 (46,0)	941,8 (552,1)	58,6	888,0 (547,8 – 1.011,7)	221,27 – 2.254,7
HPLC					
	15 (30,0)				
Leucina (VR: 48 – 160 µmol/L)		1.499,9 (1.265,8)	84,4	1.466,0 (268,65 – 2.088,1)	27,8 – 4.267,9
Isoleucina (VR: 26 - 91 µmol/L)		266,32 (245,0)	92,0	155,4 (80,1 – 404,85)	49,5 – 776,4
Valina (VR: 86 - 190 µmol/L)		479,2 (489,2)	102,1	335 (210,4 – 550,3)	34,7 – 2.019,0
Painel de Leucinose					
	8 (16,0)				
Leucina (VR: 35 - 217 µmol/L)		1.011,9 (643,6)	63,6	1,087,5 (513,3 – 1.462,5)	140,0 – 1.815,0
Isoleucina (VR: 13 - 155 µmol/L)		197,5 (110,6)	56,0	234,5 (115 – 276,8)	15,0 – 331,0
Aloisoleucina (VR < 2 µmol/L)		92,5 (73,1)	79,0	112,0 (14,3 - 142)	8,0 – 193,0
Valina (VR: 51 – 325 µmol/L)		560,9 (279,5)	49,8	565,0 (436,3 - 639)	199,0 – 1.025,0
MS/MS					
	3 (6,0)				
Leucina/Isoleucina (VR < 265 µmol/L)		1.001,0 (923,2)	92,2	601,2 (473,1 – 1.329)	345,0 – 2.056,7
Valina (VR < 279 µmol/L)		653,6 (108,7)	16,6	667,0 (602,9 - 711)	538,9 – 755,0

DP: desvio-padrão; CV: Coeficiente de variação; p25: percentil 25; p75: Percentil 75; HPLC: Cromatografia Líquida de Alta Performance; MS:MS: Espectrometria de Massa em Tandem; VR: Valor de referência

Fonte: Prontuários do SRTN, APAE Salvador.

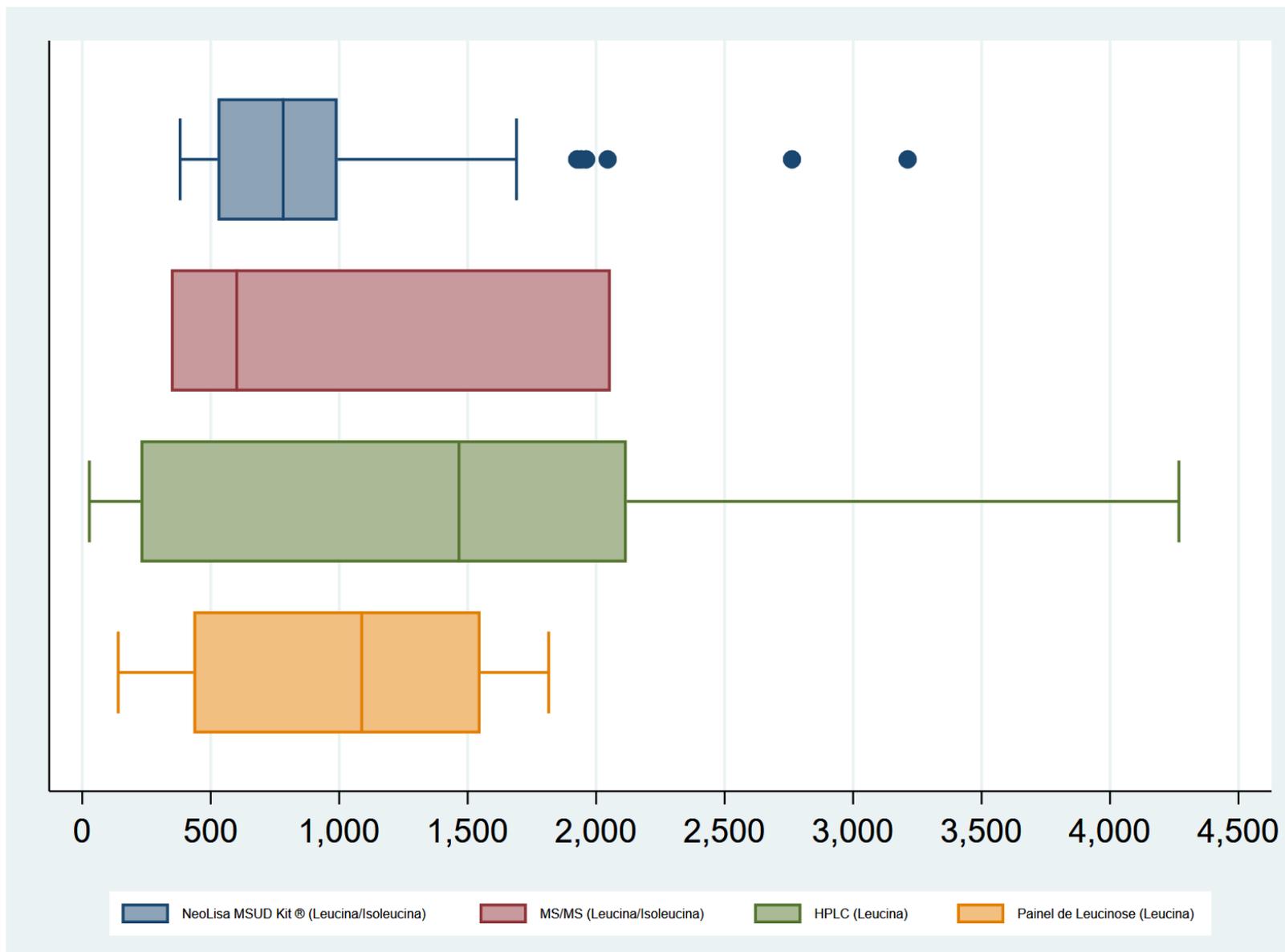


Figura 2: distribuição dos valores de leucina e/ou leucina/isoleucina disponíveis, segundo os diferentes tipos de métodos quantitativos utilizados, descritos nos prontuários do SRTN entre as 48 crianças com DXB confirmada e/ou provável.

5.4 Caracterização dos óbitos

Foram identificados 32 (64%) óbitos entre as 50 crianças triadas positivas e com diagnóstico de DXB confirmado ou provável. A maioria das crianças que faleceram (14/32; 43,8%) nasceu prematura. Quando do momento do contato pela busca ativa para orientações a respeito do resultado positivo na triagem para DXB, já haviam falecido 24 crianças (75%), e 8 (25%) estavam internadas em unidades hospitalares e evoluíram para o óbito, a despeito das orientações da equipe especializada do SRTN, durante a assistência. Nenhuma dessas crianças foi regulada para o HUPES, ou teve contato direto por parte da equipe do SRTN.

Quanto aos parâmetros relacionados aos tempos das etapas do teste do pezinho, 14 (43,8%) pacientes tiveram coleta acima do 5º dia de vida, e a média (DP) de idade da coleta foi 9,3 (13,8) dias.

A maioria das amostras testadas entre os óbitos (23/32; 71,9%) foi procedente da capital do estado, de modo que o intervalo de tempo médio entre a coleta e o resultado dos testes foi de 10,3 (4,6) dias. Já para as amostras provenientes do interior essa média foi de 14,0 (6,2) dias.

A média de idade no momento do óbito foi de 18,0 (21,9) dias, variando entre 1,0 e 84,0 dias, com uma mediana (p25-p75) de 9,0 (5,0-17,0) dias. A tabela 5 detalha os dados clínicos e laboratoriais das crianças que evoluíram com o desfecho óbito.

No que diz respeito ao diagnóstico, 31 (96,9%) pacientes tiveram a dosagem sérica quantitativa dos aminoácidos de cadeia ramificada realizada por pelo menos um método de análise. Assim, a média (DP) da 1ª dosagem sérica de Leucina/Isoleucina realizada pelo NeoLisa MSUD Kit® foi de 875,0 (692,2) $\mu\text{mol/L}$, valor maior que o dobro da referência para o teste (381,5 $\mu\text{mol/L}$). Apenas um (3,1%) dos pacientes não teve resultado da análise quantitativa devido a coleta insuficiente da 1ª amostra, porém o RN cursou com óbito um dia após o contato para a solicitação da 2ª coleta do teste.

A média (DP) do valor de Leucina obtido pela HPLC foi de 2.545,7 (2.228,0) $\mu\text{mol/L}$, equivalente a, aproximadamente, 15 vezes o valor de referência (VR: 48 – 160 $\mu\text{mol/L}$). A Isoleucina, por sua vez, dosada pelo Painel de Leucinose, em duas crianças, também esteve acima do valor de referência (VR < 2 $\mu\text{mol/L}$), com valores absolutos muito distintos: 9 $\mu\text{mol/L}$ e 139 $\mu\text{mol/L}$.

Quanto a conclusão diagnóstica, 28 (87,5%) pacientes permaneceram com o diagnóstico indefinido, devida ocorrência do óbito antes da realização dos exames confirmatórios e apenas 4 (12,5%) tiveram diagnóstico confirmado, dos quais, 3 (9,4%) tiveram registro de HPLC e 2 (6,25%) do Painel de Leucinose.

Tabela 5: Caracterização clínica e laboratorial dos 32 óbitos identificados no período do estudo. SRTN, Bahia, 2011 a 2022.

ID	Ano	Coleta (dias)	Result. (dias)	Óbito (dias)	Prem	Sit. Diag.	Exame ¹ (µmol/L)					Diagnóstico
							NeoLisa MSUD Kit [®]		HPLC ²	MS/MS	Painel de Leucinoase	
							1 ^a amostra	2 ^a amostra	Leu/IsoLeu/Val	Leu+IsoL/Val	Leu/Iso/Alo/Val	
1	2022	1	13	1	Sim	Óbito	450	-	-	-	-	Indefinido
2	2022	2	13	17	Sim	Internado	439,7	-	-	-	-	Indefinido
3	2011	3	14	15	NR	Internado	NR	-	-	-	-	Indefinido
4	2022	3	11	4	Sim	Óbito	908	-	-	-	-	Indefinido
5	2022	3	14	6	Sim	Óbito	389,1	-	-	-	-	Indefinido
6	2018	3	12	12	Sim	Óbito	457,8	-	-	-	-	Indefinido
7	2021	3	28	NR	Não	Óbito	850,6	-	-	-	-	Indefinido
8	2022	3	15	4	Sim	Óbito	709,6	-	-	-	-	Indefinido
9	2022	4	26	9	NR	Óbito	408,2	-	-	-	-	Indefinido
10	2022	4	13	5	NR	Óbito	541,73	-	-	-	-	Indefinido
11	2022	4	13	4	Sim	Óbito	976,64	-	-	-	-	Indefinido
12	2021	4	16	5	Sim	Óbito	770,6	-	-	-	-	Indefinido
13	2021	4	7	4	Sim	Óbito	854,6	-	-	-	-	Indefinido
14	2021	4	16	6	Não	Óbito	602,8	-	-	-	-	Indefinido
15	2021	4	7	4	Sim	Óbito	850,7	-	-	-	-	Indefinido
16	2022	4	4	9	Sim	Óbito	511,2	-	-	-	-	Indefinido
17	2015	5	22	17	NR	Óbito	434,9	-	-	-	-	Indefinido
18	2011	5	21	15	NR	Óbito	1271,4	-	-	-	-	Indefinido

ID	Ano	Coleta (dias)	Result. (dias)	Óbito (dias)	Prem	Sit. Diag.	Exame ¹ (µmol/L)					Diagnóstico	
							NeoLisa MSUD Kit [®]		HPLC ²	MS/MS	Painel de Leucinose		
							1 ^a amostra	2 ^a amostra	Leu/IsoLeu/Val	Leu+IsoL/Val	Leu/Iso/Alo/Val		
19	2011	6	26	7	NR	Óbito	629,48	-	-	-	-	-	Indefinido
20	2019	6	17	9	Sim	Óbito	492,1	-	-	-	-	-	Indefinido
21	2020	6	20	NR	Sim	Óbito	381	-	-	-	-	-	Indefinido
22	2019	7	24	36	Não	Internado	2044,8	2254,7	3339,7; 620,5; 622,5		-	-	Confirmado
23	2022	7	20	7	Sim	Óbito	698,1	-	-	-	-	-	Indefinido
24	2017	8	15	13	NR	Óbito	2762,1	-	-	-	-	-	Indefinido
25	2015	8	17	9	NR	Óbito	499	-	-	-	-	-	Indefinido
26	2012	9	19	19	NR	Óbito	763	-	-	-	-	-	Indefinido
27	2012	10	22	56	Não	Internado	766,5	1449,7	-	-	-	-	Indefinido
28	2020	14	27	48	Não	Internado	1960,9	2186	4267,9; 776,4 ;861,2		-	-	Confirmado
29	2022	19	26	43	Não	Internado	545,6	-	-	-	-	-	Indefinido
30	2020	23	31	84	Não	Internado	3212,2	938,5	29,4; 2019; 624,4		-	1331; 225; 139; 565	Confirmado
31	2020	41	48	43	Não	Internado	511,2	-	-	601,2; 538,9	271; 126; 9; 565	-	Confirmado
32	2018	72	86	72	Não	Óbito	-	431,1	-	-	-	-	Indefinido

Abreviações: Prem.: Prematuro; Sit. Diag.: Situação diagnóstica à admissão; NR: Não registrado.

¹ Valores de Referência para os exames: **NeoLisa MSUD Kit[®]**: 381,5 µmol/L; **HPLC** – Leucina: 48 - 160 µmol/L, Isoleucina: 26 - 91 µmol/L, Valina 86 - 190 µmol/L; **MS/MS** Leucina/Isoleucina < 265 µmol/L, Valina < 279 µmol/L; **Painel de Leucinose** – Leucina: 35 -217 µmol/L, Isoleucina: 13 - 155 µmol/L, Aloisoleucina < 2 µmol/L, Valina: 51 - 325 µmol/L;

² Valores de Leucina e Isoleucina e Valina;

³ Valores de Isoleucina/Leucina e Valina;

⁴ Valores de Leucina, Isoleucina, Aloisoleucina, Valina.

Fonte: Prontuários do SRTN

6. DISCUSSÃO

Este trabalho foi realizado no SRTN da Bahia, estado com o 4º maior número de nascidos vivos no país e englobou os casos suspeitos diagnosticados nos últimos 12 anos (2011-2022) de Doença do Xarope de Bordo (DXB). Observou-se que a DXB se manifesta com sintomatologia precoce, com apresentação de sinais e sintomas característicos da doença ainda na primeira de semana de vida, e com cerca de metade das crianças evoluindo para óbito antes de realizar a primeira consulta presencial no SRTN, ou seja, elevada letalidade. Associado a isso, o achado de que menos da metade das crianças (42,0%) coletaram o exame no período compreendido entre o 3º e 5º dia de vida merece atenção. Adicionalmente, todos os casos identificados no período estudado foram por meio da triagem neonatal, sem nenhuma suspeita baseada na apresentação clínica.

A maioria das crianças triadas positivas apresentava histórico pré-natal e gestacional compatível com a normalidade, caracterizada pela gestação a termo em três de cada 5 crianças (60,5%) e com maioria apresentando valores antropométricos do nascimento adequados. Tais dados divergem, em parte, do esperado e encontrado na literatura sobre antecedentes obstétricos e neonatal das crianças com DXB. Conforme descrito em um estudo mexicano, realizado em 2007, com 36 pacientes estudados, todos os RNs foram a termo²⁶, resultado próximo ao de um estudo realizado nas Filipinas, que dentre os 21 pacientes diagnosticados com MSUD, apenas um foi prematuro (1/21; 4,8%).

No presente estudo, o percentual conhecido de gestação a termo foi de 60,5%, com 57,5% tendo peso adequado para idade gestacional. No mesmo período do estudo (2011-2022), o percentual de prematuridade e baixo peso ao nascer, descritos no estado da Bahia, foi de 10,7% e 8,6%, respectivamente.²⁷ Diferente dos dados gerais do estado, e dos dois estudos citados previamente, houve maior percentual de prematuros em nossa amostra. Esse achado não é descrito como frequente entre crianças triadas com DXB, e mais estudos precisam ser realizados, para entender esses dados. Provavelmente, as alterações observadas foram secundárias a imaturidade hepática associada a prematuridade, e como boa parte destes casos não pode ser confirmada com dosagem dos AA ramificados por meio da HPLC e/ou MS/MS, há imprecisão diagnóstica.

A sintomatologia na amostra foi, em sua maioria, inespecífica, e congruente com o que já havia sido reportado em outros estudos realizados em países da Ásia²⁸ e Europa^{1,28}, sobretudo a convulsão, dificuldade de alimentação, irritabilidade, sucção débil e hipoatividade que tiveram as primeiras manifestações registradas ainda na primeira semana de vida. Quanto à cronologia dos sintomas, a maioria apresentou a primeira manifestação sintomática entre 0 e 5 dias, ainda mais precoce do que o dado previamente investigado por um estudo realizado entre os anos de 1992 e 2011 com pacientes das cinco regiões brasileiras.¹⁹

Couce *et. al.* (2015) descreveram dificuldade de alimentação, em estudo populacional realizado na Espanha, em 78,6% (11/14) dos avaliados. Nesse estudo, 35,7% (5/14) das crianças apresentaram coma e o mesmo percentual apresentou odor adocicado. No presente estudo, a ocorrência conhecida de coma e odor adocicado foi menor, respectivamente 14,6 e 4,2%. Uma das hipóteses para explicar essa diferença pode ser o “background” genético das populações. Contudo, essa diferença pode estar subestimada, uma vez que muitas crianças apresentaram óbito sem um quadro clínico descrito. É perfeitamente aceitável que essas crianças apresentaram quadro comatoso antecedendo o óbito. De fato, corrobora com essa hipótese anterior o percentual elevado de quadro convulsivo nestas crianças (41,7%) próximo ao observado em estudo realizado no México (56,5%).²⁶

Simon *et. al.* (2006) ao avaliarem a TN para DXB na Alemanha, entre 1999 e 2005, descreveram que 10 RNs foram identificados como tendo DXB na forma clássica.²⁴ Destes, diferentemente do observado em nosso estudo, dois eram completamente assintomáticos (2/10; 20% vs. 1/24; 4,2% no presente estudo), e somente um apresentava coma (1/10; 10% vs. 4/24; 16,7% no presente estudo) e duas crianças cursaram com convulsões (2/10; 20% vs. 8/24; 41,7% no presente estudo). Isso pode ser explicado pela diferença no tempo médio (DP) decorrido para o diagnóstico, uma vez que, no estudo germânico, foi obtido em 7,0 (1,3) dias²⁴, enquanto no presente estudo, realizado em média com 27,1 (13,03) dias. De modo similar a esta realidade, Cornejo *et.al.* (2014) em um estudo retrospectivo realizado no Chile entre os anos de 1989 e 2009, identificaram 29 pacientes com diagnóstico positivo para DXB.²⁹ Dentre estes, apenas 5 foram diagnosticados antes do 5º dia de vida e não manifestaram sintomas ao diagnóstico (5/29; 17,2%), enquanto os 24 pacientes diagnosticados clinicamente, com média de 14 dias de vida, apresentaram sinais de descompensação metabólica e clínica sugestiva de DXB com

odor adocicado na urina (21/29; 72,4% vs. 1/24; 4,2% no presente estudo), sonolência (16/29; 55,2% vs. 3/24; 12,5% no presente estudo) e irritabilidade (16/29; 55,17% vs. 8/24; 33,3% no presente estudo).²⁹

No que diz respeito a idade da coleta, dentre as crianças diagnosticadas, metade delas coletaram o exame até o 6º dia de vida e ¾ fizeram o exame até o 9º dia de vida. Considerando o tempo elevado de transporte da amostra e o fato de que metade das crianças diagnosticadas já apresentavam convulsão e irritabilidade na primeira semana de vida, e 75% apresentavam dificuldade de alimentação, neste mesmo período, esse indicador deve ser considerado inadequado, pois os achados clínicos configuram a precocidade dos sintomas da DXB. O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) tem por objetivo a investigação de possíveis doenças no recém-nascido, para garantir o diagnóstico, intervenção e manejo em tempo hábil, a fim de evitar sequelas irreversíveis para o desenvolvimento ou o óbito do paciente.⁶ Assim, reforça-se que o teste do pezinho deve ser realizado entre o 3º e 5º dia de vida, para aumentar a ocorrência de desfechos clínicos positivos. Reforçando essa necessidade, o estudo realizado por Lee *et. al.* (2008) nas Filipinas, com 21 pacientes, e mediana (mínimo-máximo) da idade ao diagnóstico de 39 dias (6 dias – 11 meses), revela que cinco (24%) pacientes evoluíram com sepse e óbito, três (18,75%) morreram ao longo do seguimento, e mais da metade dos sobreviventes (53,8%) teve atraso de desenvolvimento moderado ou grave.³⁰

Segundo dados do último Programa Nacional de Saúde (PNS), a proporção de testes do pezinho realizados até o 5º dia, no Brasil, foi de 73%. As regiões Sul (88,5%), Sudeste (83,5%), destacaram-se ao apresentar percentuais próximos dos 90%, além da região Centro-Oeste (78,5%). As regiões Norte e Nordeste, no entanto, apresentaram resultados insatisfatórios, abaixo da média nacional com 57,7% e 54,9%.³¹

Diferente da maioria das atuais doenças elencadas no PNTN, especificamente, fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doença falciforme e outras hemoglobinopatias e fibrose cística, em que não é mandatário o diagnóstico dentro dos primeiros 10 dias de vida, a efetividade da TN para a DXB se mostrou extremamente dependente da coleta no tempo ideal preconizado. Adicionalmente, o tempo de deslocamento do papel filtro entre a unidade de coleta e o laboratório de referência, precisa ocorrer o mais rápido possível, já que sintomas graves como convulsão foram referidos em metade dos casos nos primeiros 7 dias de vida. Ademais, numa condição clínica de manifestação aguda como a DXB, esse cenário é extremamente desfavorável, visto que sintomas neurológicos

graves como convulsão e coma, ocorreram, quase que na totalidade das crianças estudadas até a segunda semana de vida.

Embora esses achados indiquem, claramente, a demanda por ajustes operacionais no PNTN, o fato de nenhum dos casos ter tido suspeição clínica, é ainda mais preocupante e denota não só importância da TN para o diagnóstico da doença, mas a completa dependência dessa estratégia. Isso reflete um dos gargalos para a expansão do PNTN para as aminoacidopatias em geral e outras doenças metabólicas com sintomatologia na primeira semana de vida e com óbito precoce: a falta de presunção clínica ou, em ocorrendo a suspeita, a insuficiente rede laboratorial para o diagnóstico bioquímico de erros inatos do metabolismo em meio.³²

Ao considerar a clínica apresentada em um quadro agudo de descompensação metabólica decorrente da DXB, alguns sinais e sintomas manifestados como a hipoatividade, letargia, e instabilidade hemodinâmica, corroboram com o diagnóstico diferencial de sepse neonatal.³³ Lee *et.al.* (2008) identificaram que este erro diagnóstico inicial era comum nas Filipinas, de modo que 67% (14/21) dos pacientes com DXB foram, primeiramente, diagnosticados com sepse neonatal.³⁰ No Brasil, por sua vez, tal síndrome, é uma das principais causas de óbito do período neonatal.³⁴ Porém, ao comparar o índice de letalidade da DXB obtido neste trabalho, com o de sepse neonatal de um estudo realizado em uma cidade do interior da Bahia,³⁵ percebe-se que o da DXB é quase oito vezes maior, acentuando-se a importância de um diagnóstico precoce, intervenção e manejo adequado, além de reforçar os diferentes manejos de cada uma das doenças.

O achado deste estudo que mostra que 53,3% (8/15) dos pacientes que tiveram o diagnóstico presuntivo de DXB (1ª amostra alterada) ainda internados evoluíram para óbito, reforça a dificuldade de manejo clínico intensivo destes pacientes fora de centros metabólicos com equipes especializadas. De fato, Simon *et. al.* (2006), relataram que a ausência ou minimização de sequelas só pode ser alcançada com a transferência imediata do recém-nascido para um centro metabólico para tratamento adequado em caso de resultado positivo no rastreio²⁴, expõe outro grave gargalo para a TN expandida no Brasil: a falta de profissionais e estrutura para atendimento adequado aos quadros agudos de encefalopatia por EIM.¹⁹

Os dados da TN para DXB em outros países tem mostrado uma forte relação entre a implantação da triagem precoce, por meio da triagem neonatal, e o aumento da taxa de sobrevivência destes pacientes.³⁶ Especificamente, estudo realizado em Shangai,

acentua a importância deste achado ao demonstrar que a taxa de sobrevivência de pacientes diagnosticados precocemente pela triagem era muito maior (62,5%; 5/8) do que a de pacientes diagnosticados clinicamente (5,2%; 1/19).³⁷ Adicionalmente, estudo realizado na Alemanha e na Áustria, que comparou a clínica e o perfil laboratorial de pacientes diagnosticados pela TN com o de pacientes diagnosticados clinicamente, demonstrou uma relação entre diagnóstico precoce e desfecho positivo da triagem para DXB.²⁴

Cabe ainda ressaltar que, em 75% dos casos o resultado do exame e contato para fornecer as primeiras informações sobre a doença aconteceu acima dos 22 dias de vida. A coleta tardia associada a um longo período de retenção e trânsito da amostra até a chegada ao SRTN, parece ser o ponto crítico responsável por este achado, visto que a média de tempo para liberação do resultado foi menor do que 4 dias. Portanto, conforme já relatado em estudos prévios, e exposto no presente trabalho, no cenário dos EIM com manifestação precoce, aguda e grave, a ausência de intervenção e diagnóstico até a 2ª semana de vida pode ser fatal, devido a exposição do paciente à descompensação metabólica severa e aguda^{24,38}, e não garante a ausência de sequelas.²⁵

Em concordância com o dito anteriormente, os dados da admissão da população do estudo demonstram uma alta letalidade associada a doença, visto que 48% dos pacientes da amostra já haviam falecido quando o resultado positivo da triagem foi conhecido e, ao total, 32 dos 50 (64%) vieram a óbito, como desfecho do processo de TN. É possível, no entanto, que a taxa esteja superestimada, devido ao alto índice de pacientes prematuros, fator de risco importante para a natimortalidade.³⁹ Esses achados reforçam o desafio de se incluir doenças com manifestação clínica precoce nos programas universais de triagem neonatal conforme preconiza a Organização Mundial de Saúde (OMS).⁴⁰ Apesar desse critério, este estudo reforça a necessidade de individualizar e considerar também a letalidade associada à doença visto que os pacientes com DXB apresentam sintomatologia precoce, antes do 5º dia de vida, e a mediana (p25-p75) da idade do óbito foi de 9 (5-18) dias de vida, entre os que apresentaram esse desfecho.

Dados prévios da literatura reforçam os achados descritos acima. Um estudo realizado no México por Ibarra-González *et.al.* (2007), demonstrou uma relação entre o diagnóstico tardio para DXB e desfechos clínicos desfavoráveis.²⁶ A pesquisa contou com 36 pacientes diagnosticados entre os anos de 1991 e 2006 pela Unidade de Genética e de Nutrição (UGN), dos quais, 33 tiveram diagnóstico tardio. A taxa de mortalidade entre estes pacientes foi de 51,5% (17/33) e dos 16 sobreviventes 94% (15/16) tiveram atraso

psicomotor. Ademais, ao considerar toda a amostra, 50% (18/36) dos pacientes vieram a óbito e 81,2% (13/18) dos sobreviventes tiveram déficit intelectual grave. De mesmo modo, Simon *et.al* (2006) demonstraram o impacto do diagnóstico tardio, dada a dificuldade de intervenção exitosa após a descompensação metabólica severa. Ademais, esses autores propuseram uma relação entre o passar dos dias e uma manifestação sintomática mais severa, devido ao aumento da concentração dos aminoácidos de cadeia ramificada.²⁴ Sendo assim, no cenário do estado da Bahia, por se tratar de uma TN com média de coleta tardia, o que não é diferente da maioria dos estados do Brasil, os sinais e sintomas mais frequentes apresentados pela população deste estudo, na admissão, foram condizentes com intoxicação metabólica grave.

Quanto aos parâmetros laboratoriais quantitativos, os níveis de leucina e isoleucina mensurados tanto na primeira, como na segunda amostra, tiveram média acima do dobro do valor de referência do teste utilizado para triagem no SRTN (381,5 $\mu\text{mol/L}$). Segundo a literatura, há indícios de que os níveis elevados de leucina e seus metabólitos, são a principal causa da manifestação dos sintomas⁴ e, a longo prazo, prejuízo ao desenvolvimento neuropsicomotor.⁴¹ É necessário ressaltar ainda que, embora este não seja o exame padrão-ouro para diagnóstico da DXB, neste trabalho, foi encontrada uma forte correlação entre o NeoLisa MSUD kit[®], empregado na triagem, e os demais exames quantitativos comumente utilizados. Para além, tal correlação entre os testes, reforça a possibilidade dos pacientes com diagnóstico indefinido, sem exames confirmatórios, mas com resultados do NeoLisa MSUD kit[®], terem realmente sido afetados pela doença.

7. CONCLUSÃO

Os dados do presente estudo confirmam que a Doença do Xarope de Bordo é uma doença metabólica grave, de sintomatologia precoce e letalidade elevada. No entanto, a ausência da suspeição clínica e o diagnóstico tardio expõem uma expressiva dependência da TN, bem como a necessidade da realização da coleta e transporte da amostra em menor tempo e dentro do preconizado. Esse dado é de extrema utilidade para direcionar as prioridades da política pública e das ações de melhoria da gestão do programa de TN junto as secretarias de saúde e ao Ministério da Saúde.

Em média as dosagens séricas de leucina e/ou isoleucina atingiram valores próximos a 1000 $\mu\text{mol/L}$, mas com grande variação, expressando, provavelmente, o tempo elevado decorrido até a obtenção do resultado. Assim, faz-se necessário, portanto, implementar medidas para otimizar a coleta dos testes, liberação dos resultados e manejo dos pacientes, para diminuir a morbimortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1:91–110.
2. Blackburn PR, Gass JM, Pinto e Vairo F, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. Vol. 10, *Application of Clinical Genetics*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 57–66.
3. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Jan;35(1):29–40.
4. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson V; J, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM. *Maple Syrup Urine Disease*. 2020.
5. D. T Chuang. Maple syrup urine disease: it has come a long way. 1998;
6. Ministério da Saúde. *Manual técnico da Triagem Neonatal Biológica*. 2016.
7. Campos SC, Santos D, Bahia S(. *Estudo Clínico-Epidemiológico da Doença da Urina do Xarope do Bordo, no Estado da Bahia (2001-2017)*. 2018 Nov 28 [cited 2022 Dec 10]; Available from: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/36078>
8. MENKES JH, HURST PL, CRAIG JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* [Internet]. 1954 Nov [cited 2023 Jan 2];14(5):462–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13214961>
9. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Nov 9];129(3):193–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980395/>
10. Murphy MJ. *Bioquímica Clínica*. 6ª. São Paulo ; 2019. 159–161 p.
11. Schaefer G, Thompson J. *Genética Médica: Uma abordagem integrada*. 1ª. Schwanke A, editor. Vol. Único. 2015. 183–200 p.
12. Motta V. *Bioquímica*. 2ª. Rio de Janeiro, RJ; 2011. 325–360 p.
13. Chuang DT, Chuang JL, Wynn RM. Branched-Chain Amino Acids: Metabolism, Physiological Function, and Application Lessons from Genetic Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism 1-3 [Internet]. 2006. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/136/1/243S/4664128>
14. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Molecular Sciences Brain Branched-Chain Amino Acids in Maple Syrup Urine Disease: Implications for Neurological Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 9]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms

15. Stojiljkovic M, Klaassen K, Djordjevic M, Sarajlija A, Brasil S, Kecman B, et al. Molecular and phenotypic characteristics of seven novel mutations causing branched-chain organic acidurias. *Clin Genet*. 2016 Sep 1;90(3):252–7.
16. Stojiljkovic M, Klaassen K, Djordjevic M, Sarajlija A, Brasil S, Kecman B, et al. Molecular and phenotypic characteristics of seven novel mutations causing branched-chain organic acidurias. *Clin Genet*. 2016 Sep 1;90(3):252–7.
17. Medicina F DE, Herber Dissertação Mestrado Porto Alegre S DE. Doença da urina do xarope do bordo no Brasil : um panorama das duas últimas décadas. 2012 [cited 2022 Dec 10]; Available from: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/48974>
18. Mallmann MB, Tomasi YT, Boing AF. Neonatal screening tests in Brazil: prevalence rates and regional and socioeconomic inequalities. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Jul 1;96(4):487–94.
19. Herber S, Schwartz IVD, Nalin T, Oliveira Netto CB, Camelo Junior JS, Santos ML, et al. Maple syrup urine disease in Brazil: A panorama of the last two decades. *J Pediatr (Rio J)*. 2015 May 1;91(3):292–8.
20. NeoLISA MSUD [bula do kit teste]. São José dos Campos SPIntercientífica. Bula NeoLISA MSUD.
21. Triagem Neonatal ampliada no SUS: entenda os benefícios para a saúde dos bebês | DLE [Internet]. [cited 2024 Feb 17]. Available from: <https://www.dle.com.br/artigos/triagem-neonatal-ampliada-no-sus-entenda-os-beneficios-para-a-saude-dos-bebes/>
22. Perfil Tandem complementar ao Teste do Pezinho | DLE [Internet]. [cited 2024 Feb 17]. Available from: <https://www.dle.com.br/areas-de-atuacao/triagem-neonatal-teste-do-pezinho/perfil-tandem-complementar-ao-teste-do-pezinho/>
23. Perfil Quantitativo para Leucínose (MSUD) | DLE [Internet]. [cited 2024 Feb 17]. Available from: <https://www.dle.com.br/areas-de-atuacao/erros-inatos-do-metabolismo/pefil-quantitativo-leucinose/>
24. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inher Metab Dis*. 2006 Aug;29(4):532–7.
25. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, Díaz J, Meavilla S, Bóveda MD, et al. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015;19(6):652–9.

26. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Elevada mortalidad y discapacidad en niños mexicanos con enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (EOJA) [Internet]. Vol. 143. 2007. Available from: www.anmm.org.mx
27. TabNet Win32 3.2: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [cited 2024 Mar 16]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
28. Yunus ZM, Kamaludin DA, Mamat M, Choy YS, Ngu L. Clinical and Biochemical Profiles of Maple Syrup Urine Disease in Malaysian Children. JIMD Rep [Internet]. 2012 [cited 2024 Mar 4];5:99. Available from: [/pmc/articles/PMC3509910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811110/)
29. Cornejo E. V, Escobar P. J, Ochoa O. E, Castro Ch. G, Cabello A. JF, Valiente G. A, et al. Evaluación del seguimiento de 29 niños chilenos con la enfermedad de la orina olor a jarabe de arce clásica. Revista chilena de nutrición [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Mar 16];41(3):304–11. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182014000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
30. Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, Cutiongco-De La Paz EM, Silao CLT, Padilla CD. Maple syrup urine disease (MSUD) - Clinical profile of 47 Filipino patients. J Inherit Metab Dis. 2008;31(SUPPL. 2).
31. Roberto Nunes Guedes P, Eduardo Luiz Rios Neto Diretora-Executiva Marise Maria Ferreira PG, Renato Pereira Cotovio C, Danielle Lins Mendes Macedo C, Lucia França Pontes Vieira Presidente da República Jair Messias Bolsonaro M, da Saúde Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes Secretário-Executivo Rodrigo Moreira da Cruz M, et al. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-IBGE.
32. de Oliveira BM, Neiva MB, Carvalho I, Doederlein Schwartz IV, Alves D, Félix TM. Availability of Genetic Tests in Public Health Services in Brazil: Data from the Brazilian Rare Diseases Network. Public Health Genomics [Internet]. 2023 Jun 23 [cited 2024 Mar 26];26(1):145. Available from: [/pmc/articles/PMC10614440/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41111110/)
33. Cloherty JP. Manual de Neonatologia. 7th ed. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan; 2019. 123–130 p.
34. Marys Rigatti Silva Giordana de Cássia Pinheiro da Motta Cristiane Raupp Nunes Juliana Machado Schardosim Maria Luzia Chollopetz da Cunha S. Revista Gaúcha de Enfermagem Artigo Original. Available from: www.seer.ufrgs.br/revistagauchadeenfermagem

35. Oliveira CRV, Sorte NCAB. Characterization of risk factors and occurrence of death in newborns diagnosed with neonatal sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022 Mar 4 [cited 2024 Feb 28];11(3):e7811325941–e7811325941. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25941>
36. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD) - The entire spectrum. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Dec;29(6):716–24.
37. Chen T, Lu D, Xu F, Ji W, Zhan X, Gao X, et al. Newborn screening of maple syrup urine disease and the effect of early diagnosis. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Aug 1;548:117483.
38. Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD Rep*. 2022 Mar 1;63(2):146–61.
39. Gonzaga ICA, Santos SLD, da Silva ARV, Campelo V. Atenção pré-natal e fatores de risco associados à prematuridade e baixo peso ao nascer em capital do nordeste brasileiro. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Mar 4];21(6):1965–74. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/nMzV7yLyTvPm8JDWxZHcgNN/>
40. de Normas Técnicas Rotinas M. TRIAGEM NEONATAL [Internet]. Available from: www.saude.gov.br/sas
41. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. 2006 Jan;59(1):17–20.

APÊNDICE A

Questionário para coleta de dados de admissão

1. VARIÁVEIS CLÍNICAS

Prontuário: _____ Registro: _____

Idade (no momento da admissão): _____ Data de nascimento: __/__/____ Data de realização do teste do pezinho: __/__/____

Data do cadastro da amostra no SRTN: __/__/____ Data da liberação do resultado: __/__/____

Data do 1º contato da busca ativa: __/__/____

Data da 1ª avaliação do RN pela equipe especializada: __/__/____ (Obs: primeira vez que a equipe especializada entra em contato para promover orientações sobre a doença, seja ambulatorial, no internamento ou orientações por telefone).

Local do Exame: () SRTN () Externo: _____ (descrever local)

Tipo de diagnóstico: () TN () Suspeita clínica

Situação do paciente (no momento da admissão): () Internado () Ambulatorial () Óbito: Data __/__/____

1.1 SINAIS E SINTOMAS

Relatados no momento da admissão - calcular data de apresentação conforme necessidade.

	SIM	NÃO	Data de apresentação
Sucção débil	()	()	__/__/____
Sonolência	()	()	__/__/____
Hipoatividade	()	()	__/__/____
Letargia	()	()	__/__/____
Perda de peso	()	()	__/__/____
Odor adocicado na urina ou no cerúmen	()	()	__/__/____
Vômitos	()	()	__/__/____
Convulsão	()	()	__/__/____
Dificuldade de alimentação	()	()	__/__/____
Atraso de desenvolvimento motor	()	()	__/__/____
Coma	()	()	__/__/____
Posição de Opistótono	()	()	__/__/____
Movimentos de ciclista	()	()	__/__/____
Irritabilidade	()	()	__/__/____
Choro frequente	()	()	__/__/____
Sono intranquilo	()	()	__/__/____
Outros:	_____		

1.2 VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Os primeiros resultados disponíveis

Por método de análise da amostra:

() HPLC

Data				
Valor (mg/dL)	Leucina: _____ Valina: _____ Isoleucina: _____			

() NeolisaMSUD Kit

Data	
Valor (mg/dL)	

() MS/MS

Data				
Valor (mg/dL)	Valina: _____ Isoleucina/Leucina: _____	Valina: _____ Isoleucina/Leucina: _____	Valina: _____ Isoleucina/Leucina: _____	Valina: _____ Isoleucina/Leucina: _____

() Painel de Leucinose – MS/MS + HPLC

Data:				
Valor (mg/dL)	Leucina: _____ Valina: _____ Isoleucina: _____ Aloisoleucina: _____			

Gasometria: 1ª gasometria disponível (uma única variável)

Data:				
	() Sangue Arterial		() Sangue Venoso	
pH			pH	
pCO ₂			pCO ₂	
pO ₂			pO ₂	
HCO ₃ ⁻			HCO ₃ ⁻	
CO ₂ total			CO ₂ total	
BE			BE	
SBE			SBE	
Saturação de O ₂			Saturação de O ₂	

1.3 VARIÁVEIS DE GENOTIPAGEM

Gene afetado	Variantes encontradas	Zigosidade	Classificação da Variante
CKDHB	Alelo 1: _____	<input type="checkbox"/> Homozigose	<input type="checkbox"/> Patogênica
	Alelo 2: _____	<input type="checkbox"/> Heterozigose composta	<input type="checkbox"/> Provavelmente patogênica <input type="checkbox"/> Variável de significado incerto
DBT	Alelo 1: _____	<input type="checkbox"/> Homozigose	<input type="checkbox"/> Patogênica
	Alelo 2: _____	<input type="checkbox"/> Heterozigose composta	<input type="checkbox"/> Provavelmente patogênica <input type="checkbox"/> Variável de significado incerto

1.4 APRESENTAÇÃO DA DOENÇA: Clássica () DE3 () RT () Intermitente () Intermediária ()

1.5 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DA ADMISSÃO

1.5.1 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS

Peso

Data	
Valor (g)	

Estatura/Altura

Data	
Valor (cm)	

Perímetro cefálico (2 primeiros anos)

Data	
Valor (cm)	

IMC

Data	
Valor (Kg/m ²)	

1.5.2 INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO

Peso/Idade

Data	
Z score	

Altura/idade

Data	
Z score	

Peso/altura

Data	
Z score	

Perímetro cefálico/idade

Data	
Z score	

IMC/Idade

Data	
Z score	

1.6 ANTECEDENTES PRÉ-NATAIS E OBSTÉTRICOS

Gravidez planejada? () Não () Sim

Algum caso conhecido de DXB na família? () Não () Sim

Algum filho anterior foi a óbito por DXB? () Não () Sim

Se sim, com qual idade? _____

Qual o motivo (causa, diagnóstico no atestado de óbito)? _____

G__P__A__

Pais Consanguíneos () Sim () Não

Fez pré-natal? () Não () Sim Número de consultas: _____

Iniciou consultas no trimestre: () 1º () 2º () 3º

Durante evolução da gestação percebeu:

- () pouca movimentação do bebê
- () tremores na barriga/soluços
- () Nenhuma das anteriores

Tipo de gravidez: () Única () Múltipla. Quantos? _____

Parto em: () Hospital () Centro de Parto Normal () Domicílio

Nome da Maternidade ou Centro de Parto Normal: _____

() Outro: _____

Tipo de parto: () Vaginal () Cesárea. Motivo: _____

Apgar 1º min: ____ 5º min: ____

IG: ____ Semanas e ____ dias () DUM () USG () Exame do recém-nascido. Qual? _____

Peso: _____ g Comprimento: _____ cm PC: _____ cm

Adequação peso/IG: () AIG () PIG () GIG

Reanimação neonatal () Não () Sim

RN assistido no parto por: () Pediatra () Enfermeira(o) () Outro: _____

Alimentação: () Leite materno exclusivo () Leite materno e leite artificial () Leite artificial

Horário de início da alimentação: _____ (Obs: colocar o número de horas de nascido. 0h: início na sala de parto).

ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PROF. EDGARD SANTOS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA & HUPES/UFBA



Continuação do Parecer: 6.030.746

Orçamento	Orcamento_Projeto_DXB.pdf	20:01:01	AMARAL BOA SORTE	Aceito
-----------	---------------------------	----------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 28 de Abril de 2023

Assinado por:
NATANAEL MOURA TEIXEIRA DE JESUS
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar
Bairro: Canela **CEP:** 40.110-060
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3646-3450 **Fax:** (71)3646-3524 **E-mail:** cep.hupes@ebserh.gov.br