

**GISELE DAIANE BEZ**

**DOENÇA DO XAROPE DO BORDO: UMA CONTRIBUIÇÃO  
PARA O CUIDADO DE ENFERMAGEM**

**ESCOLA SUPERIOR DE CRICIÚMA- ESUCRI**

**CRICIÚMA**

**2013.**

**GISELE DAIANE BEZ**

**DOENÇA DO XAROPE DO BORDO: UMA CONTRIBUIÇÃO  
PARA O CUIDADO DE ENFERMAGEM**

Projeto de pesquisa desenvolvido a Escola Superior de Criciúma para especialização em Enfermagem em Pediatria e Neonatologia, como requisito parcial a obtenção do título a especialista em Pediatra e Neonatologista.  
Professor Orientador: Maria Emília Oliveira

**ESCOLA SUPERIOR DE CRICIÚMA- ESUCRI**

**CRICIÚMA**

**2013**

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	4
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	6
2.1 Definição.....	6
2.2 Metabolismo.....	6
2.3 Apresentação Clínica e Evolução.....	8
2.4 Diagnostico.....	11
2.5 Tratamento.....	12
2.6 Diagnostico de Enfermagem.....	13
2.7 Cuidados de Enfermagem.....	14
3 METODOLOGIA.....	15
4 ORÇAMENTO .....	16
5 CRONOGRAMA.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18

# 1 INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são distúrbios hereditários, de herança autossômica recessiva, que apresentam como característica bioquímica principal, a deficiência ou ausência da atividade de uma enzima específica de uma rota metabólica<sup>1</sup>.

Em 1954, Menkes e colaboradores, descreveram através da observação do quadro clínico, quatro casos de uma doença degenerativa cerebral que tinha início nas primeiras semanas de vida, com prognóstico fatal nos três meses subseqüentes.

O sintoma mais evidente foi um odor forte de açúcar queimado na urina destes indivíduos, o que originou o nome: Doença do Xarope do Bordo (DXB).<sup>2</sup>

Em 1957, Westall e colaboradores, observaram na análise de outro paciente, que os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) leucina, isoleucina e valina, estavam em concentrações elevadas nessa doença<sup>3,4</sup>. Anos mais tarde, Dancis e colaboradores descreveram que a doença do xarope de bordo, leucinose ou cetoacidúria de cadeia ramificada, é um erro inato do metabolismo resultante da deficiência do complexo mitocondrial que faz a descarboxilação dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada.<sup>3</sup>

Hoje se sabe que além do odor forte de açúcar queimado na urina, em sua grande maioria, os recém-nascidos que apresentam a doença, podem apresentar: baixo peso, apnéia, cetoacidose, convulsões, coma e retardo psicomotor. Além disso, os pacientes desenvolvem um quadro de lesão cerebral, apresentando edema no sistema nervoso central, atrofia cerebral

---

<sup>1</sup> Del Rio RM. **Aminoacidopatias congenitas y sus repercusiones en el desarrollo del SNC**. Madrid, 1962.

<sup>2</sup> Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. **A new syndrome**: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* 1954; 14:462-467.

<sup>3</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Dancis, J, Levitz, M, Miller, S, Westall, RG. **Maple syrup urine disease**. *Br Med J* 1959; 1: 91-93.

Dancis, J. **Phenylketonuria and maple sugar urine disease**. *Bull N Y Acad Med* 1959; 35: 427-432.

Dancis, J, Hutzler, J, Levitz, M. **Metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease**. *Biochem Biophys Acta* 1960; 43: 342-345.

e retardo mental<sup>4</sup>. A doença é grave o suficiente para provocar um desfecho fatal em um número significativo de pacientes, se não diagnosticada e tratada precocemente<sup>5</sup>. Os sintomas são variáveis, pois dependem da severidade da doença, de acordo com cada fenótipo clínico<sup>5</sup>. Em todo o mundo a frequência dos casos da doença se aproxima de 1 para 100.000 recém-nascidos vivos<sup>7</sup>. Porém, essa estatística é muito maior quando em populações específicas, como no caso das famílias menonitas, instaladas principalmente no México e Canadá, onde o número de crianças afetadas chega a 1 para 200 recém-nascidos vivos.<sup>5</sup>

O diagnóstico pode ser feito no pré-natal, medindo-se o nível de descarboxilação da leucina em cultura de células do fluido amniótico. Tais células são retiradas por amniocentese, entre o terceiro e o quinto mês de gestação.<sup>6</sup>

No neonato, o diagnóstico da DXB se dá através da identificação das concentrações plasmáticas dos aminoácidos leucina, valina e isoleucina. Na urina, são identificadas as concentrações dos seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos. O método é realizado através de cromatografia, dosagem bioquímica e espectrometria de massa. Pode ser detectado também na triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho. No entanto, o teste básico, oferecido pela rede pública de saúde não detecta a DXB. O teste que identifica a DXB é realizado somente em clínicas e hospitais particulares.<sup>7</sup>

Importante salientar que, em testes de triagem neonatal, a amostra de sangue do recém nascido geralmente é coletada apenas entre o sexto e o décimo dia de vida, o que significa um risco para o neonato com DXB, cujo diagnóstico deve preferencialmente ser realizado nas primeiras horas de vida. Mas mesmo com um diagnóstico precoce e manejo

---

<sup>4</sup> Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** *Neurochem Res.* 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>5</sup> Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, Bewley MC, Cheng KC, Lanoue KF, Flanagan JM. **Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease.** *Brain* 2009;132:903-918.

<sup>6</sup> 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.

Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. **First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi.** *N Engl J Med.* 1985; 313(25):1608.

<sup>7</sup> 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.

clínico cuidadoso, algumas crianças requerem hospitalização e cuidados intensivos por longos períodos de tempo.<sup>8</sup>

O tratamento da DXB tem como principal objetivo manter as concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada na faixa de normalidade, no propósito de minimizar os efeitos tóxicos dos metabólitos acumulados. Deve ser administrada aos pacientes, uma dieta de proteínas restrita, com baixo teor de aminoácidos de cadeia ramificada, combinado com uma fórmula semi-sintética de aminoácidos essenciais, vitaminas e minerais como forma de suprir a necessidade básica de tais nutrientes no organismo.<sup>9</sup>

Diante da pequena quantidade de estudos realizados sobre a DBX, e a importância de um melhor conhecimento da patologia pela enfermagem, visando a prestação de cuidados adequados tanto do ponto de vista científico quanto emocional, aos neonatos portadores dessa patologia e sua família, o presente estudo tem como objetivo:

Identificar a produção científica publicada sobre a Doença do Xarope do Bordo, com o intuito de contribuir para o cuidado e futuras investigações na área da enfermagem, bem como, auxiliar nas reflexões sobre essa temática.

---

<sup>8</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease. *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex. *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15(5):827-833.

<sup>9</sup> Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, Bewley MC, Cheng KC, Lanoue KF, Flanagan JM. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. *Brain* 2009;132:903-918.

Barschak AG, Sitta A, Deon M, Busanello EN, Coelho DM, Cipriani F, Dutra-Filho CS, Giugliani R, Wajner M, Vargas CR. Amino acids levels and lipid peroxidation in maple syrup urine disease patients. *Clin Biochem.* 2009; 42(6):462-466.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Definição

A Doença do Xarope do Bordo (DXB) é uma doença hereditária do metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada resultante de um déficit ao nível do complexo enzimático de descarboxilação da leucina, isoleucina e valina. Trata-se de uma doença de transmissão autossômica recessiva, estando já descritas mais de 150 mutações. São conhecidas várias formas de apresentação da doença, sendo que, a maioria dos doentes é portador da forma clássica.<sup>10</sup>

### 2.2 Metabolismo e Sintomatologia

Os aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) leucina, valina e isoleucina correspondem a aproximadamente 40% dos aminoácidos essenciais nos indivíduos normais. Esses ACR após serem ingeridos, são metabolizados pelo músculo esquelético como uma fonte alternativa de energia, sendo também oxidados no coração, cérebro, tecido adiposo e nos rins. Eles também se acoplam a proteínas corporais em diversas vias metabólicas<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Menkes JH. **Maple syrup urine disease. Isolation and identification of organic acids in the urine.** *Pediatrics* 1959; 23:348-353.

Dancis, J, Hutzler, J, Levitz, M. **Metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease.** *Biochem Biophys Acta* 1960; 43: 342-345.

<sup>11</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.** 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

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.

Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. **First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi.** *N Engl J Med.* 1985; 313(25):1608.

No caso de pessoas sem a doença, os ACR são carregados para dentro da célula por um sistema de transporte L, localizado na membrana plasmática, onde o grupo amino destes aminoácidos é removido, através da enzima aminotransferase de cadeia ramificada. Neste processo, leucina, valina e isoleucina originam seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos: ácido  $\alpha$ -cetoisocapróico (CIC), ácido  $\alpha$ -cetoisovalérico (CIV) e ácido  $\alpha$ -ceto- $\beta$  metilvalérico (CMV). Nesta mesma via metabólica, os  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada (CCR) originam seus hidroxiácidos: ácido  $\alpha$ -hidroxi-isocapróico (HIC), ácido  $\alpha$ -hidroxi- isovalérico (HIV) e ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metilvalérico (HMV).<sup>12</sup>

Os  $\alpha$ -cetoácidos são transportados para a mitocôndria, onde sofrem descarboxilação, por um complexo enzimático denominado complexo desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada (CDCCR). Este está presente na membrana interna da mitocôndria das células de mamíferos.<sup>13</sup>

Esse complexo é regulado por suas próprias enzimas, quinase e fosfatase. Possui três componentes catalíticos: E1, E2 e E3. O gene de cada subunidade catalítica está localizado em diferentes cromossomos. De um modo geral, mutações nestes três componentes causam a DXB.<sup>14</sup>

---

<sup>12</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases (branched-chain ketoaciduria)**. In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain**. *Neurochem Res*. 1997; 22(9):1159-1164.

Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease**. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1734-1740.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex**. *J Inher Metab Dis*. 1992; 15(5):827-833.

<sup>13</sup> Barschak AG, Sitta A, Deon M, Busanello EN, Coelho DM, Cipriani F, Dutra-Filho CS, Giugliani R, Wajner M, Vargas CR. **Amino acids levels and lipid peroxidation in maple syrup urine disease patients**. *Clin Biochem*. 2009; 42(6):462-466.

Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Pleasure D, Stern J, Nissim I. **Inhibition of astrocyte glutamine production by alpha-ketoisocaproic acid**. *J Neurochem*. 1994; 63(4):1508-1515.

<sup>14</sup> Reed LJ, Hackert ML. **Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases**. *J Biol Chem*. 1990; 265(16):8971-8974.

Chuang DT. **Maple syrup urine disease: it has come a long way**. *J Pediatr*. 1998; 132:S17-23.



Ao final da rota metabólica, os derivados da leucina originam original acetil-CoA e acetoacetato, os derivados da isoleucina originam acetil-CoA e succinil-CoA e os derivados da valina originam succinil-CoA.<sup>15</sup>

Nos pacientes afetados pela DXB, ocorre a deficiência da atividade do CDCCR, e como consequência há o acúmulo de leucina, valina e isoleucina e dos seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos nessa via metabólica. Este acúmulo determina a expressão e gravidade dos sintomas desta doença.<sup>16</sup>

Os sintomas da DXB podem ser observados desde a primeira semana de vida. Em sua grande maioria, os recém-nascidos apresentam baixo peso, apnéia, cetoacidose, convulsões, coma e retardo psicomotor. Além disso, os pacientes desenvolvem um quadro de lesão cerebral, apresentando edema no SNC, atrofia cerebral e retardo mental<sup>17</sup>. A doença é grave o suficiente para provocar um desfecho fatal em um número significativo de pacientes, se não diagnosticada e tratada precocemente. Os sintomas são variáveis, pois dependem da severidade da doença, de acordo com cada fenótipo clínico.<sup>18</sup>

### 2.3 Apresentação Clínica e Evolução

---

<sup>15</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex.** *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15(5):827-833.

<sup>16</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine diases (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.** 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

Reed LJ, Hackert ML. **Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases.** *J Biol Chem.* 1990; 265(16):8971-8974.

<sup>17</sup> 20. Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** *Neurochem Res.* 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>18</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine diases (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.** 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Existem cinco formas clínicas da DXB: a clássica, a intermediária intermitente, a tiamina-responsivo e a diidrolipoil desidrogenase (E3) – deficiente.<sup>19</sup>

A forma clássica da doença é a mais severa e prevalente, sendo que a atividade do complexo enzimático se encontra ausente ou apresenta apenas 2% da atividade normal<sup>5,20</sup>. Os níveis de leucina apresentam-se muito aumentados no sangue, líquor e urina. A doença manifesta-se em recém nascidos e geralmente nas primeiras semanas de vida os pacientes apresentam letargia, recusa alimentar, convulsões, coma e morte. Os doentes que sobrevivem possivelmente terão graves seqüelas neurológicas, retardo no desenvolvimento psicomotor, convulsões, movimentos distônicos, dentre outros. Sem tratamento, as chances de o paciente morrer nos meses subseqüentes são grandes, em decorrência de crises metabólicas, que podem ser afetadas por infecções, vacinações ou até mesmo cirurgias.<sup>20</sup>

A forma intermediária da doença é considerada uma variante da forma clássica, e possui atividade enzimática elevada, os pacientes apresentam de 3 a 30 % da atividade enzimática normal. Nesse fenótipo os pacientes toleram uma quantidade maior de leucina. O diagnóstico geralmente ocorre entre 5 meses e 7 anos de idade devido ao atraso no desenvolvimento e/ou convulsões e cetoacidose, embora raramente ocorra encefalopatia aguda<sup>15</sup>. O retardo do crescimento e as alterações neurológicas variam muito, porém, este último é mais brando nesta forma da doença.<sup>21</sup>

---

<sup>19</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex**. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15(5):827-833.

<sup>20</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain**. *Neurochem Res*. 1997; 22(9):1159-1164.

Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease**. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>21</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex**. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15(5):827-833.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain**. *Neurochem Res*. 1997; 22(9):1159-1164.

A forma intermitente da doença apresenta-se como a segunda forma mais comum. A atividade do complexo enzimático varia entre 5 e 10% do normal. Os sintomas não ocorrem logo ao nascer; neste período assintomático os níveis de ACR são normais; e os sintomas iniciais surgem entre 5 meses e 2 anos de vida. Neste período, os níveis de ACR encontram-se elevados. O pacientes geralmente apresentam ataxia, letargias, episódios de mudanças agudas no comportamento e dificuldade de caminhar, podendo evoluir para crises de descompensação com choque e coma.<sup>22</sup>

O tipo Tiamina responsivo é considerado uma forma rara e branda da doença, no qual a atividade enzimática encontra-se entre 2 a 40% do normal. A concentração de aminoácidos de cadeia ramificada no plasma é cerca de 5 vezes maior que o normal. Estes níveis de 2-5 mM são reduzidos abruptamente para níveis normais com doses de 10 a 1000 mg/dia de tiamina e com dieta restrita em proteínas<sup>23,21</sup>. Normalmente, estes pacientes não apresentam doença neonatal aguda e suas manifestações clínicas são semelhantes às da forma intermediária<sup>24</sup>.

A forma Diidrolipoil desidrogenase (E3) – deficiente, é um distúrbio raro e pouco citado nas literaturas. Os ACR estão leve ou moderadamente aumentados no plasma, quando comparados aos níveis encontrados na forma clássica. Estes pacientes têm deficiência das três enzimas desidrogenases em que E3 é um componente, a  $\alpha$ -cetoglutarato desidrogenase, a piruvato desidrogenase e o complexo desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada.<sup>25</sup> Pacientes que apresentam esse fenótipo, normalmente não apresentam sintomas nos primeiros meses de vida. Os sinais clínicos são semelhantes aos da forma intermediária, acompanhados de acidose láctica grave. Estes pacientes apresentam uma progressiva deterioração neurológica

---

<sup>22</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Iheritd Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** *Neurochem Res.* 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>23</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>24</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>25</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Iheritd Disease**. 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. **First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi.** *N Engl J Med.* 1985; 313(25):1608.

com perda de mielina que ocasiona hipotonia, retardo de crescimento, movimentos desordenados e encefalopatia.<sup>26</sup>

## 2.4 Diagnóstico

Um diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento da DXB, e pode ser feito no período pré-natal, medindo o nível de descarboxilação da leucina em cultura de células do fluido amniótico. Tais células são retiradas por amniocentese, entre o terceiro e o quinto mês de gestação. Também pode ser feita uma análise direta do tecido, em vilosidades coriônicas<sup>27</sup>. Apesar de tratar-se de um distúrbio de herança autossômica, a DXB não pode ser determinada através da realização de um cariótipo pré-natal, pois os genes em questão ocupam uma diminuta região cromossômica.<sup>28</sup>

No neonato, o diagnóstico da DXB se dá através da identificação das concentrações plasmáticas dos aminoácidos leucina, valina e isoleucina. Na urina, são identificadas as concentrações dos seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos. O método é realizado através de cromatografia, dosagem bioquímica e espectrometria de massa<sup>29</sup>. As concentrações dos aminoácidos elevam-se remidamente na DXB. Em plasma de pacientes não tratados, estarão mais elevados os níveis de leucina, CIC e ácido hidroxiiisovalérico, podendo variar de 1 a 5 mM.<sup>30</sup>

---

<sup>26</sup> Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine diases (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. 8 ed. New York: McGraw-Hill; 2001.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain**. *Neurochem Res*. 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>27</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease**. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>28</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease**. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1734-1740.

Danner DJ, Elsas LJ. **Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism**. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The metabolic basis of inherited disease*. 6<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1989.

<sup>29</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease**. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>30</sup> 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.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex**. *J Inher Metab Dis*. 1992; 15(5):827-833.

A confirmação do diagnóstico ocorre através da medida da enzima desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada, em cultura de leucócitos de pacientes com a suspeita da doença.<sup>31</sup>

A L-isoleucina, um aminoácido formado a partir da isoleucina in vivo, presente no plasma humano, pode ser utilizada como uma opção para o diagnóstico da DXB. A dosagem da L-isoleucina é uma opção viável de diagnóstico quando realizada juntamente com as dosagens de leucina, valina e isoleucina, e dos seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos<sup>11</sup>. Em triagem neonatal, níveis de L-isoleucina maiores que 5 mM/L, são considerados diagnóstico confirmatório para suspeita de DXB.<sup>32</sup>

## 2.5 Tratamento

O princípio do tratamento visa manter normais as concentrações plasmáticas de aminoácidos de cadeia ramificada, no propósito de minimizar os efeitos tóxicos dos metabólitos acumulados. Deve-se administrar aos doentes, uma dieta de proteínas restrita, com baixo teor de aminoácidos de cadeia ramificada, combinado com uma fórmula semi-sintética de aminoácidos essenciais, vitaminas e minerais como forma de suprir a necessidade básica de tais nutrientes no organismo.<sup>33</sup>

Através de uma dieta bem elaborada, previne-se a elevação aguda de leucina no organismo, como também, evita-se a sua deficiência<sup>34</sup>. Entretanto, é necessário realizar um

---

<sup>31</sup> Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. **First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi.** N Engl J Med. 1985; 313(25):1608.

<sup>32</sup> Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** Neurochem Res. 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>33</sup> Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** Neurochem Res. 1997; 22(9):1159-1164.

Barschak AG, Sitta A, Deon M, Busanello EN, Coelho DM, Cipriani F, Dutra-Filho CS, Giugliani R, Wajner M, Vargas CR. **Amino acids levels and lipid peroxidation in maple syrup urine disease patients.** Clin Biochem. 2009; 42(6):462-466.

<sup>34</sup> Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** Neurochem Res. 1997; 22(9):1159-1164.

acompanhamento regular do plasma do paciente, a fim de monitorar as concentrações dos aminoácidos de cadeia ramificada, para avaliar a eficácia da dieta adotada<sup>35</sup>.

Busca-se prevenir um estado catabólico do paciente. Tal condição pode levar rapidamente a liberação de aminoácidos de cadeia ramificada, da proteína muscular, resultando em leucinose e edema cerebral.<sup>36</sup> As crises agudas requerem cuidados muito específicos. Como os aminoácidos de cadeia ramificada têm uma depuração renal bastante lenta, em alguns casos a dieta não é suficiente para o controle sérico destes. Nestes casos, é necessária a realização de procedimentos como diálise peritoneal, hemofiltração e glicoinsulino-terapia, como forma de reverter o estado catabólico, e evitar danos neurológicos.<sup>37</sup> O transplante de fígado, onde se encontra a principal atividade do complexo de descarboxilação dos ACR, também é uma opção vigente nos dias atuais<sup>38</sup>.

## 2.6 Diagnósticos de Enfermagem

- Risco de lesão de pele, relacionado com patologia;
- Risco de infecção, relacionado à deficiência nutricional (dieta restrita);
- Risco de atraso do desenvolvimento e crescimento, relacionado a incapacidade física, déficit cognitivo e restrição de atividades secundárias a um distúrbio genético;
- Risco de déficit de volume de líquido, relacionado a alimentação ou ingestão reduzida;
- Dor;
- Déficit do auto cuidado, relacionado com as limitações da idade cronológica;
- Mobilidade física limitada;

---

<sup>35</sup> Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

<sup>36</sup> Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** *Neurochem Res.* 1997; 22(9):1159-1164.

<sup>37</sup> Luo L, Liao YJ, Jan LY, Jan YN. **Distinct morphogenetic functions of similar small GTPases: Drosophila Drac1 is involved in axonal outgrowth and myoblast fusion.** *Genes Dev.* 1994; 8(15):1787-1802.  
Wendel U, Langenbeck U, Lombeck I, Bremer HJ. **Maple syrup urine disease-therapeutic use of insulin in catabolic states.** *Eur J Pediatr.* 1982; 139(3):172-175.

<sup>38</sup> Luo L, Liao YJ, Jan LY, Jan YN. **Distinct morphogenetic functions of similar small GTPases: Drosophila Drac1 is involved in axonal outgrowth and myoblast fusion.** *Genes Dev.* 1994; 8(15):1787-1802.  
Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine diases (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). **The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.** 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

- Nutrição desequilibrada: Menos que as necessidades corporais;
- Padrão respiratório ineficaz como consequência da patologia;
- Conflito de decisão familiar, relacionado com as opções de tratamento, valores conflitantes e problemas éticos, legais e sociais, envolvendo exames genéticos, evidenciado por verbalização de incerteza a respeito das escolhas;
- Medo familiar, relacionado com os resultados de testes genéticos, evidenciados por relato de apreensão e de aumento da tensão;
- Processos familiares interrompidos relacionado a patologia e hospitalização;
- Ansiedade;

## 2.7 Cuidados de Enfermagem

A realização do plano de cuidados de enfermagem foi baseada nos sinais e sintomas citados, pois não encontrou-se publicações científicas a respeito do tema.

- Realizar histórico de saúde completo;
- Realizar exame físico e neurológico completo;
- Realizar controle rigoroso de peso;
- Realizar balanço hídrico;
- Realizar controle da drenagem de diurese (volume, odor e coloração);
- Verificar nível de consciência;
- Verificar se a dieta prescrita está sendo seguida corretamente;
- Verificar se as necessidades calóricas e protéicas estão sendo preenchidas (para crescimento adequado);
- Orientar os pais quanto à patologia;
- Orientar os pais quanto à importância da dieta restrita;
- Orientar os pais quanto às possíveis dificuldades de alimentação;
- Orientar os pais quanto aos testes genéticos;
- Monitorar desenvolvimento da criança;

### **3 METODOLOGIA**

Revisão da literatura baseada em artigos científicos recentes, encontrados nas bases de dados Lilacs, Pudmed e Scielo. Os descritores utilizados foram Doença do xarope do bordo, DXB e leucinose. Desta forma contribuíram para a compreensão da doença, sua fisiopatologia, sinais, sintomas, diagnóstico e cuidados de enfermagem.



#### **4 ORÇAMENTO**

Nº	Material	Quantidade	Valor Unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
1	Xérox	200	0,10	20,00
2	Papel	150 folhas	0,05	7,50
3	Tinta para impressora	1 cartucho	110,00	110,00
4	Encadernação	3	4,00	12,00
5	CD	3	1,50	4,50
Valor total			R\$ 154,00	

## 5 CRONOGRAMA

<b>Atividades/ Semestre</b>	<b>2011/2</b>	<b>2012/1</b>	<b>2012/2</b>	<b>2013/1</b>
Escolha do tema	<b>X</b>			
Levantamento de literatura	<b>X</b>			
Análise das literaturas		<b>X</b>		
Desenvolvimento do projeto		<b>X</b>	<b>X</b>	
Revisão e correção			<b>X</b>	<b>X</b>
Entrega do trabalho				<b>X</b>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barschak AG, Sitta A, Deon M, Busanello EN, Coelho DM, Cipriani F, Dutra-Filho CS, Giugliani R, Wajner M, Vargas CR. **Amino acids levels and lipid peroxidation in maple syrup urine disease patients.** *Clin Biochem.* 2009; 42(6):462-466.

Chuang DT. **Maple syrup urine disease: it has come a long way.** *J Pediatr.* 1998; 132:S17-23.

Chuang, D.T.; Shih, V.E. **Maple syrup urine diases** (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver, C.R., Beaudt, A.L., Sly, W.L., Valle, D. (Eds.). *The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8 ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.

Dancis, J, Levitz, M, Miller, S, Westall, RG. **Maple syrup urine disease.** *Br Med J* 1959; 1: 91-93.

Dancis, J. **Phenylketonuria and maple sugar urine disease.** *Bull N Y Acad Med* 1959; 35: 427-432.

Dancis, J, Hutzler, J, Levitz, M. **Metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease.** *Biochem Biophys Acta* 1960; 43: 342-345.

Danner DJ, Elsas LJ. Disorders of branched chain amino acid and keto acid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. **The metabolic basis of inherited disease.** 6<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1989.

Del Rio RM. **Aminoacidopatias congenitas y sus repercusiones en el desarrollo del SNC.** Madrid, 1962.

Kleijer WJ, Horsman D, Mancini GM, Fois A, Boue J. **First-trimester diagnosis of maple syrup urine disease on intact chorionic villi.** *N Engl J Med.* 1985; 313(25):1608.

Luo L, Liao YJ, Jan LY, Jan YN. **Distinct morphogenetic functions of similar small GTPases: Drosophila Drac1 is involved in axonal outgrowth and myoblast fusion.** *Genes Dev.* 1994; 8(15):1787-1802.

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

Menkes JH. **Maple syrup urine disease. Isolation and identification of organic acids in the urine.** *Pediatrics* 1959; 23:348-353.

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.

Nobukuni Y, Mitsubuchi H, Ohta K, Akaboshi I, Indo Y, Endo F, Matsuda I. **Molecular diagnosis of maple syrup urine disease: screening and identification of gene mutations in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase multienzyme complex.** *J Inherit Metab Dis.* 1992; 15(5):827-833.

Reed LJ, Hackert ML. **Structure-function relationships in dihydrolipoamide acyltransferases.** *J Biol Chem.* 1990; 265(16):8971-8974.

Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. **Significance of L-alloisoleucine in plasma for diagnosis of maple syrup urine disease.** *Clin Chem.* 1999; 45(10):1734-1740.

Tamez RN, Silva MJP. **Enfermagem na UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco.** 4ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Wendel U, Langenbeck U, Lombeck I, Bremer HJ. **Maple syrup urine disease-therapeutic use of insulin in catabolic states.** *Eur J Pediatr.* 1982; 139(3):172-175.

Westall RG, Dancis J, Miller S. **Maple syrup urine disease.** *Am J Dis Child* 1957; 94:571-572.

Wong, L. Donna. **Enfermagem Pediátrica: Elementos essenciais a intervenção efetiva.** 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Pleasure D, Stern J, Nissim I. **Inhibition of astrocyte glutamine production by alpha-ketoisocaproic acid.** *J Neurochem.* 1994; 63(4):1508-1515.

Zielke HR, Huang Y, Baab PJ, Collins RM Jr, Zielke CL, Tildon JT. **Effect of alpha-ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain.** *Neurochem Res.* 1997; 22(9):1159-1164.

Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, Bewley MC, Cheng KC, Lanoue KF, Flanagan JM. **Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease.** *Brain* 2009;132:903–918.