

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

SILVANI HERBER

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM
DOENÇA DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM
CENTROS DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL**

Porto Alegre

2009

SILVANI HERBER

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM
DOENÇA DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM
CENTROS DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL**

**Trabalho de Conclusão apresentado ao
Curso de Enfermagem da Escola de
Enfermagem da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, como requisito parcial
para a obtenção do título de Enfermeiro.**

Orientadora: Silvana M. Zarth Dias

Porto Alegre

2009

Agradecimentos

A minha orientadora Silvana pelo carinho, sugestões e auxílio prestado no esclarecimento das dúvidas para a elaboração deste trabalho.

A Dra. Carolina Moura de Souza pela amizade, confiança, pelas oportunidades e por todos os ensinamentos que proporcionaram meu crescimento pessoal e profissional.

A meus pais e minhas irmãs, pela compreensão, carinho, incentivo e por sempre terem acreditado em mim.

As minhas amigas pela amizade, companheirismo e compreensão. Em especial a Fernanda pela ajuda e incentivo.

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

A todos os profissionais da saúde que colaboraram com o estudo, em especial, a Dra. Maria Lúcia Santos, Dr. Eugênio Grillo, Dr. Hélio Rocha, Dr. Luciano da Silva, Dra. Gisele Luzzi, Dr. Carlos Steiner, Dr. José Albino da Paz, Dra. Erlane Ribeiro e Dr André Barbosa.

RESUMO

A Doença do Xarope do Bordo (DXB) é um Erro Inato do Metabolismo, causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático desidrogenase dos α -ceto-ácidos de cadeia ramificada, levando ao acúmulo tecidual dos aminoácidos leucina, valina e isoleucina (AACR), o acúmulo destes aminoácidos é tóxico para o organismo principalmente para o Sistema Nervoso Central, causando sequelas irreversíveis. A incidência mundial é de 1:185.000 nascidos vivos. No Brasil não há dados epidemiológicos desta patologia. O diagnóstico precoce e tratamento eficaz garantem um desenvolvimento adequado a criança. O objetivo deste trabalho é caracterizar os pacientes com DXB no Brasil. O estudo é transversal de caráter descritivo exploratório. A coleta dos dados deu-se através de contato com profissionais da saúde que acompanham os pacientes com DXB. Foram identificados inicialmente 64 pacientes com DXB, destes obtivemos dados completos de 41 pacientes. Em 80,5% dos casos a procedência foi da região Sul e Sudeste do país. Em 53,6% dos casos apresentaram sintomas nos primeiros 10 dias de vida. Apenas 9,6% dos casos foram diagnosticados até 15 dias de vida. A fórmula alimentar isenta de AACR, foi disponibilizado logo após o diagnóstico somente para 16% dos casos. O recebimento da fórmula é regular em 60,5%. A história familiar foi positiva em 17% dos casos e em 29,3% positivo para consanguinidade. A taxa de 14,6% de óbito confirma a gravidade da doença. O ADNPM foi o sintoma mais identificado em 92,7% dos pacientes. Encontramos diferença significativa entre diagnóstico precoce com ADNPM ($p=0,008$). O ADNPM poderia ser evitado ou atenuado com diagnóstico precoce. Os dados obtidos por meio deste trabalho podem contribuir com uma melhor compreensão da DXB, familiarizando os profissionais com as características dos pacientes. O diagnóstico no Brasil é tardio, provavelmente devido à falta de testes laboratoriais e a falta de conhecimento dos profissionais sobre esta patologia. Por isso, ressalta-se a importância de incluir a DXB na Triagem Neonatal básica no Brasil, por se tratar de uma doença com tratamento disponível e o paciente poder ter um desenvolvimento adequado.

Descritores: Doença do Xarope do Bordo, Erro Inato do Metabolismo, tratamento.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura: Rota metabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), demonstrando o bloqueio que ocorre na DXB, devido à deficiência do complexo enzimático CACR	12
Tabela 1- Classificação dos fenótipos da DXB baseada nas manifestações clínicas e na atividade da enzima CACR	13
Tabela 2- Composição do leite formulado especialmente para pacientes com DXB	17
Tabela 3- Quantidade de AACR por grama de proteínas em alimentos naturais	18
Tabela 4- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme procedência, sexo, história familiar, consanguinidade e óbito	24
Tabela 5- Frequência em que os profissionais identificados estão envolvidos no diagnóstico e tratamento dos pacientes com DXB	25
Tabela 6- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme idade do início dos sintomas	27
Tabela 7- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme sinais e sintomas apresentados com maior frequência	28
Tabela 8- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme a idade do diagnóstico	30
Tabela 9- Correlação entre diagnóstico precoce e óbito	31
Tabela 10- Correlação entre diagnóstico precoce e ADNPM	31
Tabela 11- Caracterização dos pacientes com DXB, segundo os valores de AACR detectado no primeiro exame bioquímico e valores de referência	32
Tabela 12- Correlação entre valores de leucina e óbito	33
Tabela 13- Caracterização dos pacientes com DXB, segundo o tempo levado do diagnóstico até o recebimento da fórmula isenta de AACR	33
Tabela 14- Caracterização dos pacientes com DXB, segundo a frequência do recebimento da fórmula para DXB	34

LISTA DE ABREVIATURAS

- AACR: Aminoácidos de Cadeia Ramificada - leucina, isoleucina e valina.
- ADNPM: Atraso no Desenvolvimento Neurológico, Psicológico e Motor.
- CACR: Complexo Enzimático Desidrogenase dos α -ceto-ácidos de Cadeia Ramificada
- COMPESQ/EEUFRGS: Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- DXB: Doença do Xarope do Bordo
- EIM: Erros Inatos do Metabolismo
- GPPG/HCPA: Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* – Cromatografia líquida de alta performace
- MSUD: *Maple Syrup Urine Disease* – Doença do Xarope do Bordo
- SBGM: Sociedade Brasileira em Genética Médica
- SGM/HCPA: Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- SIEM: Serviço de Informações sobre Erros Inatos do Metabolismo
- SNC: Sistema Nervoso Central
- SUS: Sistema Único de Saúde
- TCLE: Termo de Consentimento Livre Esclarecido
- TCM: Triglicerídios de Cadeia Média

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Geral	9
2.2 Específicos	9
3 REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Erros Inatos do Metabolismo	10
3.2 Doença do Xarope do Bordo	11
3.2.2 Manifestações Clínicas.....	13
3.2.3 Diagnóstico.....	14
3.2.4 Tratamento	15
4 METODOLOGIA	20
4.1 Tipo de estudo	20
4.2 Campo do estudo	20
4.3 Participantes do estudo	20
4.4 Coleta dos Dados	21
4.5 Análise dos Dados	21
4.6 Aspectos Éticos.....	22
5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS:	35
REFERÊNCIAS.....	39
APÊNDICE	42
ANEXO 1.....	43
ANEXO 2.....	44
ANEXO 3.....	45

1 INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são um grande grupo de doenças, causadas por defeitos genéticos que afetam o funcionamento normal de proteínas envolvidas em reações químicas, que ocorrem como parte do processo contínuo de degradação e renovação de moléculas necessárias para o funcionamento do organismo. A Doença do Xarope do Bordo (DXB) é um EIM causado pela deficiência da atividade do complexo α -ceto-ácido desidrogenase de cadeia ramificada (CACR), levando ao aumento progressivo dos aminoácidos leucina, valina e isoleucina (AACR) no sangue. Esse acúmulo progressivo leva a um quadro tóxico para o organismo, afetando principalmente, o funcionamento do sistema nervoso central (SNC) (SCRIVER et al., 2001).

O tratamento da DXB consiste em uma dieta pobre em AACR, adaptada para cada paciente. O tratamento dietético é por toda a vida e requer o uso de fórmula especial de difícil acesso devido ao custo elevado. O principal objetivo do tratamento é promover o desenvolvimento neuropsicomotor normal do indivíduo afetado. No entanto, para que isso ocorra, há necessidade de um diagnóstico precoce e tratamento adequado na fase inicial, além do tratamento eficaz na fase aguda da doença, quando ocorre a descompensação metabólica (SERRA; SÁNCHEZ; VISUS, 2006).

O papel do enfermeiro nesta patologia está no contexto da necessidade de uma equipe multidisciplinar, comprometida com o aprimoramento do conhecimento específico sobre a doença, esta equipe deve estar envolvida no diagnóstico, tratamento agudo e acompanhamento periódico. Esta equipe é composta por médicos, nutricionistas, assistentes sociais, psicólogos, bioquímicos e enfermeiros. Além disso, nas consultas de Enfermagem do Pré-natal e no Puerpério o enfermeiro deve saber identificar um neonato ou uma criança em risco de desenvolver esta patologia baseando-se na história familiar de doenças genéticas, consanguinidade entre os pais e sintomas característicos da patologia. Quando isso ocorre o paciente deve ser encaminhado para investigação laboratorial e acompanhamento de um geneticista. O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) é um centro de referência para tratamento e diagnóstico de EIM, portanto a DXB é um dos EIM diagnosticado e acompanhado pelos profissionais deste serviço.

A motivação para desenvolver este trabalho surgiu da experiência que tive como

bolsista no Serviço de Informações Sobre EIM (SIEM). Esse serviço funciona no SGM/HCPA, e presta informações sobre EIM aos profissionais da saúde, auxiliando no diagnóstico e tratamento destas patologias. Na prática das atividades como bolsista observei que a maioria dos pacientes com EIM é diagnosticada tardiamente e que a maioria dos profissionais está pouco familiarizada com este grupo de doenças. Tais fatos me levaram ao questionamento de como se daria a distribuição dos pacientes com DXB no Brasil e qual a terapêutica oferecida a eles. Paralelamente a isso, o Ministério da Saúde vem recebendo uma maior demanda de solicitações judiciais para o fornecimento da fórmula alimentar para DXB e a solicitação do custeio para realização de transplante hepático de alguns pacientes gravemente afetados pela DXB. Considerando esta última questão, houve uma solicitação formal para que o SGM/HCPA realizasse um levantamento sobre a distribuição e caracterização dos pacientes com DXB nos Centros de Referência em EIM no Brasil.

A realização deste trabalho justifica-se por acreditarmos que com a identificação de pacientes com DXB, seja possível descrever e caracterizar clinicamente estes indivíduos, para melhor compreender a distribuição e o tratamento que estes pacientes recebem no Brasil. Por isso, os dados obtidos por meio deste estudo poderão contribuir para a formação de programas de atenção aos pacientes com DXB.

2 OBJETIVOS

A fim de delinear o trabalho foram definidos os seguintes objetivos:

2.1 Geral

Caracterizar clinicamente os pacientes com DXB identificados em Centros de Referência em Genética dedicados ao diagnóstico e/ou tratamento de pacientes com EIM no Brasil.

2.2 Específicos

Caracterizar o pacientes conforme: procedência, sexo, idade, óbito, história familiar e consanguinidade dos pais.

Identificar quais os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento destes pacientes.

Identificar idade do aparecimento dos sintomas, idade do diagnóstico e sintomas mais frequentes.

Verificar qual o aumento de AACR detectado no primeiro exame bioquímico.

Verificar o tempo levado do diagnóstico até o recebimento da fórmula para DXB.

Verificar a frequência do recebimento da fórmula para DXB.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Erros Inatos do Metabolismo

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

Os EIM apresentam na maioria das vezes herança autossômica recessiva, com risco de recorrência de 25% para cada gestação de pais heterozigotos. Atualmente são conhecidas mais de 500 doenças que individualmente são doenças raras, mas em seu conjunto atingem pelo menos 1: 1.000 nascidos vivos (SCRIVER et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2001).

Os EIM podem ser classificados de forma simplificada como sendo de “Pequenas ou Grandes Moléculas”. No caso de acúmulo de pequenas moléculas as manifestações são agudas e podem se apresentar de forma intermitente, com necessidade de cuidados emergenciais, como é o caso da DXB. Quando diagnosticadas precocemente e corretamente tratadas evitam graves consequências, como a deficiência mental, convulsões, paralisias que podem levar ao óbito (SAUDUBRAY; CHARPENTIERC, 2001).

3.2 Doença do Xarope do Bordo

A DXB também conhecida como Leucinoze é um EIM, causada pela deficiência da atividade do complexo enzimático CACR. A deficiência deste complexo é responsável pelo acúmulo tecidual dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) que são leucina, valina e isoleucina, bem como dos seus respectivos α -cetoácidos correspondentes, ácido α -cetoisocapróico, α -cetoisovalérico e α -ceto- β -metilvalérico (figura 1). O acúmulo destes aminoácidos afeta principalmente o SNC (CHUANG; SHIH, 2001).

A DXB é herdada de forma autossômica recessiva e sua incidência mundial é de 1:185.000 nascidos vivos. Embora DXB seja um defeito raro, em alguns povos Menonitas assentados na Pensilvânia e algumas cidades dos Estados Unidos, a incidência estimada é de 1:200 nascidos vivos (CHUANG; SHIH, 2001). No Brasil não há dados na literatura sobre a sua prevalência.

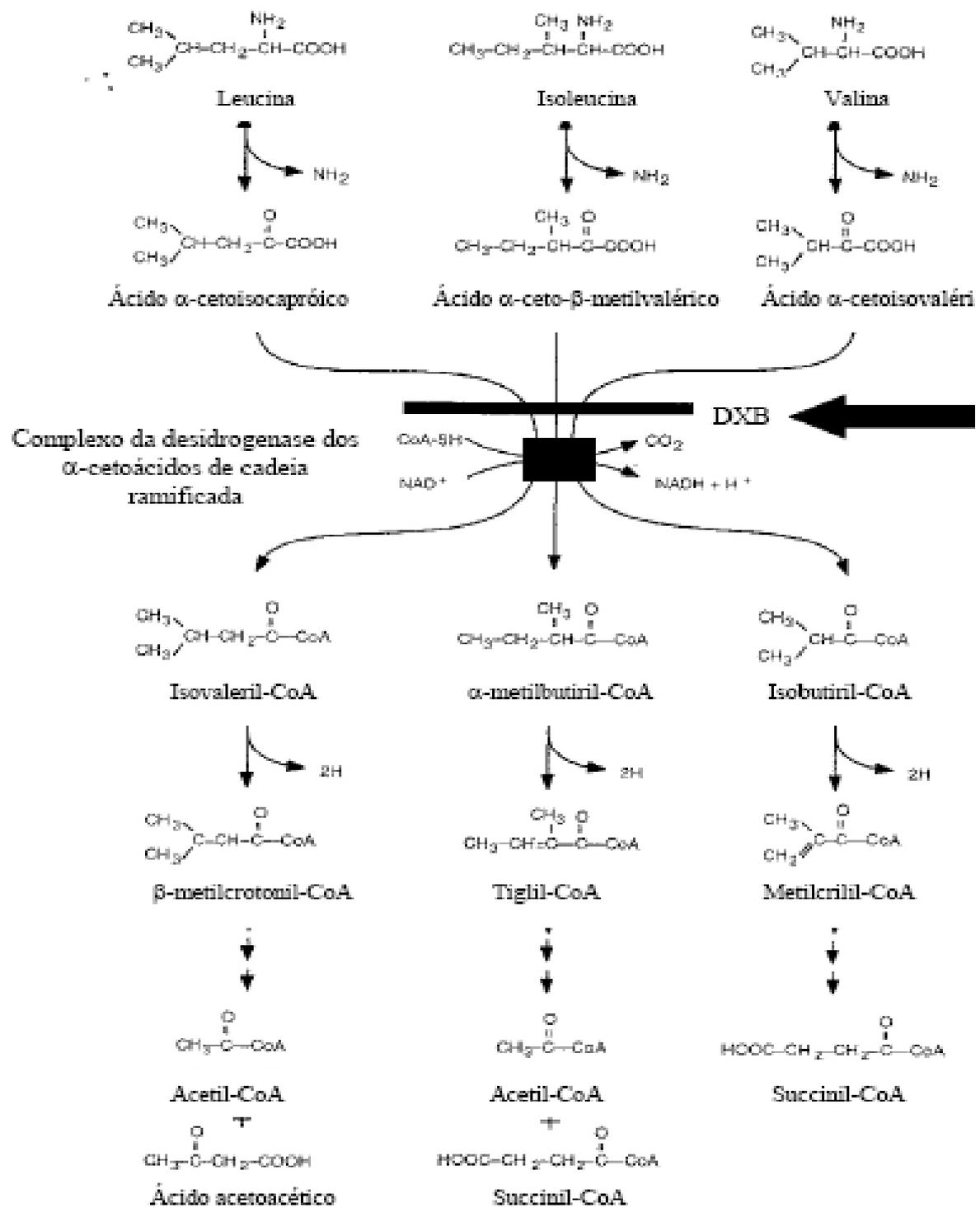


Figura: Rota metabólica dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), demonstrando o bloqueio que ocorre na DXB, devido à deficiência do complexo enzimático CACR (Adaptado de CHUANG; SHIH, 2001).

3.2.2 Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas dos pacientes com DXB são variadas e dependem da atividade enzimática residual a qual será responsável por diferentes fenótipos clínicos (Tabela 1). Os fenótipos são classificados como forma clássica, intermediária, intermitente, responsiva a tiamina e deficiência de lipoamida desidrogenase (E3). Os estudos moleculares demonstram a localização em diferentes genes que codificam cada unidade desta patologia, isso explica a heterogeneidade genética, bem como os fenótipos moleculares em função do locus afetado do complexo desidrogenase (CHUANG; SHIH, 2001; SERRA; SÁNCHEZ; VISUS, 2006).

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

Fenótipo Clínico	Manifestações clínicas	Atividade enzimática
Clássica	Início neonatal. Dificuldade de alimentação, letargia, cetoacidose, convulsão.	0-2 % da atividade normal
Intermediário	Atraso no desenvolvimento físico e motor	0-30 % da atividade normal
Intermitente	Início desenvolvimento normal. Ataxia e cetoacidose precipitado por infecções.	5-20% da atividade normal
Responsivo a tiamina	Similar a forma intermediária	2-40% da atividade normal
Deficiência de E(3)	Hipotonia, acidose láctica e atraso no desenvolvimento.	0-25% da atividade normal

Fonte: Adaptado de CHUANG; SHIH, 2001.

A forma neonatal clássica é a mais comum e a mais grave da doença, representa aproximadamente 80% dos casos de DXB. Geralmente os sintomas iniciam nos primeiros dias de vida. As manifestações clínicas iniciais são sucção débil, letargia, perda de peso, além do odor adocicado que lembra xarope do bordo presente na urina ou no cerumen.

Quando o paciente não for tratado rapidamente o quadro clínico pode evoluir para edema cerebral, convulsões, posição de opistótono, coma, podendo levar ao óbito (PIRES, 2001; CHUANG; CHUANG; WYNN, 2006).

Na forma intermitente da doença os sintomas surgem mais tarde e a hipótese diagnóstica, geralmente, ocorre quando o paciente apresenta ADNPM e/ou crises metabólicas agudas em pacientes previamente assintomáticos, caracterizando-se por desequilíbrio na marcha, alteração no comportamento e odor característico na urina. O paciente pode evoluir para convulsão e coma. As crises de descompensação metabólica ocorrem na vigência de quadro infeccioso ou sobrecarga protéica na dieta. É importante mencionar que níveis aumentados de AACR estão presentes apenas nas crises agudas, por isso a forma intermitente não é diagnosticada quando o teste é realizado em pacientes no período assintomático (CHUANG; SHIH, 2001).

A forma responsiva a tiamina é similar à forma intermediária, no entanto os pacientes possuem melhora do quadro clínico quando fazem uso de tiamina. Na forma por deficiência de dihidroipoildesidrogenase (E3) os sintomas podem surgir no período neonatal ou mais tarde, associados a acidose láctica grave (CHUANG; SHIH, 2001).

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

3.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico em crianças com sinais e sintomas característicos da DXB, pode ser realizado pela detecção de concentração séricas aumentadas dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina no sangue periférico. A quantificação dos aminoácidos é feita por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) ou autoanalisador de aminoácidos. No entanto, o perfil normal destes aminoácidos não pode excluir o diagnóstico da forma

intermitente que somente é diagnosticada durante a descompensação aguda. Os cetoácidos de cadeia ramificada α -ceto-isocapróico, α -ceto-isovalérico e α -ceto-3-metilvalérico são detectados pela análise de ácidos orgânicos na urina através da cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (CHUANG; CHUANG; WYNN, 2006; WAJNER; VARGAS, 2002).

A presença de aloisoleucina é patognomônica desta doença e é formada a partir da ramificação da L-isoleucina. Esta persiste elevada vários dias depois de um episódio de descompensação metabólica (RAMON; JAUREGUI, 2005).

A DXB também pode ser diagnosticada pelo teste de triagem neonatal (Teste do Pezinho) na rede de saúde privada do Brasil. O teste pode ser realizado por cromatografia de aminoácidos em papel filtro que oferece um resultado semi-quantitativo. Os casos identificados pela triagem neonatal permitem o tratamento antes do início dos sintomas, podendo evitar as sequelas irreversíveis (CHUANG; CHUANG; WYNN, 2006).

Países da Europa e EUA já utilizam o teste de triagem neonatal por espectrometria de massa em tandem para identificar precocemente DXB, este teste é realizado a partir de sangue em papel filtro, assim o diagnóstico é realizado na maioria das vezes enquanto os pacientes ainda estão assintomáticos (SIMON et al., 2006). Na Alemanha a triagem neonatal é realizada por espectrometria de massa em tandem, o sangue é coletado em 36 horas de vida em papel filtro, quando o teste for positivo é realizada dosagem em plasma para confirmação do diagnóstico em três a cinco dias (HELT et al., 2005).

O diagnóstico pré-natal é possível somente para os casos em que se conhece a mutação envolvida na deficiência do complexo enzimático CACR. Por isso é realizado geralmente em famílias que já foram identificados pacientes com DXB. Esta análise é realizada diretamente no tecido com o cultivo celular de vilosidades coriônicas ou líquido amniótico (WAJNER; VARGAS, 2002; RAMON; JAUREGUI, 2005).

3.2.4 Tratamento

O tratamento é dividido em fase aguda ou fase de descompensação metabólica e fase de manutenção (SERRA; SÁNCHEZ; VISUS, 2006).

A fase da descompensação metabólica aguda se baseiam em três pontos: eliminar os

metabólicos tóxicos, suporte nutricional e induzir o anabolismo. Para reduzir rapidamente os níveis de AACR no plasma podem ser usadas medidas como diálise peritoneal, hemodiálise, hemofiltração. A diálise peritoneal é a mais prática e a mais utilizada na maioria dos hospitais. Dependendo das concentrações plasmáticas deve-se iniciar com aporte de proteínas hidrolisadas isentas de AACR para promover o anabolismo, e evitar o catabolismo se o estado do paciente for crítico a nutrição é fornecida por via parenteral (RAMON; JAUREGUI, 2005). Durante a fase aguda da doença o tratamento visa corrigir a hipoglicemia e a acidose metabólica. Também deve ser analisada a necessidade de insulino terapia em quantidades suficientes para manter glicemias entre 100-130mg/dl, a administração de lipídios 2,5 mg/kg/dia permite aumentar o aporte energético (JARDIM et al., 1995).

As crises agudas geralmente são desencadeadas por um estado de estresse, que pode ser induzido por infecção, febre ou qualquer outra doença intercorrente. Os pais devem ser orientados quanto aos sintomas que podem levar a descompensação metabólica, tais como febre e infecções. Os sintomas iniciais são sutis como: sonolência e hipoatividade (RAMON; JAUREGUI, 2005).

O tratamento a longo prazo consiste em restrição dietética de proteínas e dos AACR, por isso os pacientes recebem uma fórmula específica para DXB, que consiste em um complemento alimentar isento de AACR que contém uma mistura de outros aminoácidos, carboidratos, vitaminas minerais e oligoelementos (Tabela 2). A fórmula para DXB tem um alto custo e não está incluída na lista de medicamentos fornecida pelo Ministério da Saúde, por isso a fórmula é solicitada por via judicial ao Estado.

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

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

Fonte: Adaptado de RAMON; JAUREGUI, 2005.

Os pacientes não podem utilizar somente a fórmula alimentar isenta de AACR, pois estes aminoácidos são essenciais para o desenvolvimento da criança, por isso para complementar a dieta, é necessária a ingestão de AACR da proteína natural que irá compor as necessidades mínimas necessário para o desenvolvimento do paciente. Utiliza-se como fonte de proteínas naturais para crianças menores a fórmula láctea infantil e em crianças maiores e adolescentes, alimentos com baixo valor protéico como as verduras, hortaliças e frutas (MARTINS et al., 2006). A leucina é o AACR que se encontra em maior proporção em alimentos naturais, (Tabela 3) o paciente pode ingerir em média 0,5-1,7 g/kg/dia de proteínas naturais por dia. A monitorização leucina é fundamental, o objetivo do tratamento é manter a concentração plasmática de leucina entre 100-300 $\mu\text{mol/L}$ (SERRA; SANCHEZ; VISUS, 2006; RAMON; JAUREGUI, 2005).

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

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

Fonte: RAMON; JAUREGUI, 2005.

A tolerância do paciente a leucina depende da atividade enzimática apresentada pelo paciente e da idade. Por isso, a dieta deve ser calculada a partir dos níveis séricos de AACR que o paciente apresenta. A frequência destes controles depende do quadro clínico e da idade do paciente (MARTINS et al., 2006).

Além disso, deve ser considerada a necessidade calórica diária para o paciente, por isso utilizam-se alimentos totalmente isentos de AACR com alto valor energético como os azeites de oliva, girassol, triglicerídios de cadeia média (TCM) e dextrinomaltosa. A tiamina também deve ser utilizada no início da terapia, visto que uma das variantes da doença pode responder a este tratamento (RAMON; JAUREGUI, 2005).

O excesso de restrição dietética causa atraso no crescimento e desenvolvimento global, anemia, imunodeficiência, desmielinização e lesões de pele (MORTON et al.,

2002).

O tratamento dietético é para toda vida. Outra opção terapêutica proposta recentemente é o transplante hepático, no entanto a experiência relacionada a esta prática é muito limitada. A possibilidade de passar de uma dieta restrita para uma dieta livre é contrastada com os problemas cirúrgicos, bem como os riscos de imunossupressão (SERRA; SÁNCHEZ; VISUS, 2006). Strauss et al. (2006) descrevem a eficácia do transplante hepático para DXB, com um aumento em cerca de 10% do normal do complexo enzimático CACR sobre um organismo. Este aumento parece ser suficiente para manter a homeostase dos aminoácidos e aumentar a tolerância do paciente na ingestão de proteínas. No transplantado a enzima tem o objetivo de regulamentação, permitindo-lhe adaptar a taxas de oxidação e condições fisiológicas, mantendo as concentrações de AACR no plasma no jejum e doenças infecciosas.

A expectativa de vida dos pacientes com DXB vem melhorando, no entanto depende de um diagnóstico precoce e tratamento adequado na fase inicial, além do tratamento eficaz na fase aguda da doença quando ocorre a descompensação metabólica. Um terço dos pacientes diagnosticados tem desenvolvimento psicomotor normal. Destes, a maioria iniciou o tratamento antes dos 10 dias de vida (SERRA; SÁNCHEZ; VISUS, 2006). Contudo, sabe-se que a triagem neonatal no Brasil não contempla o diagnóstico em pacientes pré-sintomáticos, o que leva na maioria das vezes, a descoberta tardia da doença, quando já podem ter ocorrido graves sequelas neurológicas.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

A caracterização de pacientes com DXB foi realizada de forma quantitativa e transversal. Além disso, o estudo tem caráter descritivo e exploratório.

Os estudos transversais são aqueles onde a produção dos dados é realizada em um determinado momento no tempo, como se fora um corte transversal no processo observacional. Neste tipo de estudo, o fator e o efeito são observados em um mesmo contexto histórico (ROUQUAYROL; ALMEIDA, 1999; NEWMAN et al., 2008).

Segundo Gil (2002) as pesquisas descritivas têm como objetivo primordial à descrição das características de determinada população ou fenômeno. O caráter exploratório tem como objetivo aprimorar as idéias acerca de um tema, sendo bastante flexíveis e possibilitando a consideração de vários aspectos relacionados ao fato estudado.

4.2 Campo do estudo

O estudo foi realizado com base nos registros do Laboratório do SGM/HCPA. Para que fosse possível contatar os profissionais dos demais Centros e Serviços de Genética no Brasil, foi utilizado um banco de dados que contém nome, telefone e e-mail dos profissionais da sociedade brasileira em genética médica (SBGM) e os que contatam o Serviço de Informação sobre Erros Inatos do Metabolismo (SIEM). A partir deste banco de dados, foi possível contatar profissionais de todas as regiões do Brasil.

4.3 Participantes do estudo

Inicialmente foram identificados todos os pacientes com DXB registrados no Laboratório do SGM/HCPA, no período de 2001 a 2008. Além desses pacientes, foi

realizado contato com outros centros e serviços de genética no Brasil para identificar os casos registrados nesses locais. Foram incluídos na pesquisa os pacientes em que foi possível obter as informações do diagnóstico até o tratamento. Os pacientes que foram a óbito antes do início da pesquisa e tinham as informações necessárias para a pesquisa disponíveis foram incluídos.

4.4 Coleta dos Dados

A coleta de dados no SGM/HCPA foi realizada pela revisão da ficha clínica do paciente, que consta a história clínica e informações do médico que solicitou os exames. Após identificar os pacientes no SGM, contatamos o médico responsável na busca de informações atuais. Os pacientes do SGM/HCPA foram identificados pelo nome, para que fosse possível contatar o profissional responsável e obter os dados atuais.

A coleta de dados nos demais Centros e Serviços de Referência em Genética foi realizada através do preenchimento de um formulário (APÊNDICE), enviado por e-mail, ou preenchido com informações obtidas por meio de contato telefônico com os profissionais da saúde, que acompanham e tratam os pacientes com DXB. O formulário também foi preenchido nos pacientes identificados no SGM para garantir a uniformidade das informações. Os profissionais da saúde que foram contatados na maioria foram médicos que diagnosticaram ou estavam tratando do paciente. Na coleta de dados foi necessário realizar contato com mais de um profissional da saúde, pois o paciente não possuía acompanhamento periódico com o mesmo profissional.

4.5 Análise dos Dados

Os dados foram armazenados em Software Microsoft® Excel e analisados posteriormente. A análise dos dados obtidos foi realizada através da estatística descritiva, onde as variáveis foram descritas por média, medianas, frequências e percentuais. O teste exato de Fisher foi empregado por ser utilizado em amostras pequenas e quando um dos

eventos é nulo. Os resultados do estudo foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Para análise estatística foi utilizado o Programa SPSS versão 14.0 (CALLEGARI-JACQUES, 2003).

4.6 Aspectos Éticos

A pesquisa que envolve seres humanos requer uma análise especial dos procedimentos a serem utilizados de modo a proteger os direitos dos sujeitos. As bases aos regulamentos que afetam as pesquisas de responsabilidade do governo federal têm três princípios éticos que são: isenção de dano, direito à autodeterminação e princípio de justiça (POLIT; HUNGLER, 1995).

O Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) neste caso específico não foi preenchido, pois não se teve contato com o paciente, apenas com o médico que acompanha o paciente. Além disso, somente os pacientes do SGM/HCPA foram identificados pelo nome para que pudéssemos obter informações atuais, os outros pacientes foram identificados apenas pelas iniciais.

Para o presente estudo foram utilizados dados secundários retirados de um banco de dados e fornecidos pelo profissional da saúde que acompanha o paciente, por isso foi preenchido o Termo de Compromisso para Utilização de Dados, este termo é formulado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (ANEXO A). Deste modo, foi assegurado a confidencialidade das informações contidas nos bancos que possam identificar os indivíduos. A pesquisa não interferiu no fluxo normal dos serviços. Os benefícios que a presente pesquisa trará aos pacientes é um melhor esclarecimento da patologia entre os profissionais da saúde sobre DXB no Brasil.

O projeto foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) sob o número 08-661 (ANEXO B) e pela Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (COMPESQ/EEUFRGS) (ANEXO C).

5 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A amostra inicial foi de 64 pacientes. Quanto à procedência observou-se: 24 casos da Região Sul (RS 14, SC 4 e PR 6), 22 casos da Região Sudeste (SP 17, RJ 1 e MG 4), 16 casos da Região Nordeste (PE 3, RN 5, CE 4, PI 2 e BA 2), 1 caso do PA e 1 caso do DF.

Considerando-se o objetivo do presente estudo, foram incluídos na pesquisa 41 pacientes, visto que era necessária a coleta de informações do nascimento até desfecho atual do paciente. O motivo da exclusão dos demais pacientes foi pela dificuldade de contatar o profissional responsável pelo diagnóstico ou tratamento e pela falta de informações disponíveis nos registros dos pacientes.

Para melhor visualização dos dados analisados, serão apresentados em forma de tabelas.

A caracterização dos pacientes conforme procedência, sexo, história familiar, consanguinidade e óbitos, esta descrita na tabela 4.

Tabela 4- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme procedência, sexo, história familiar, consanguinidade e óbitos (n =41).

Características	n (%)
Procedência	
Região Sul	18 (44%)
Região Sudeste	15 (36,5%)
Região Nordeste	8 (19,5%)
Sexo	
Feminino	21 (51,2%)
Masculino	20 (48,8%)
História Familiar	
Negativo	34 (83%)
Positivo	7 (17%)
Consanguinidade	
Negativo	29 (70,7%)
Positivo	12 (29,3%)
Óbitos	
Não	35 (85,4%)
Sim	6 (14,6%)

A maioria dos pacientes foi identificada nas regiões Sul e Sudeste, este fato pode ser explicado devido à maioria dos centros contatados no estudo estarem localizados nestas regiões. Além disso, devemos levar em consideração que a região sudeste é a mais populosa do Brasil.

A DXB tem herança autossômica recessiva, por isso afeta igualmente ambos os sexos o que foi constatado neste estudo (RAMON; JAUREGUI, 2005). Em estudo semelhante de Pangkanon et al. (2008) com 13 pacientes na Tailândia também não foi encontrada diferença entre os sexos.

A história familiar foi positiva em 17% (n =7/41). Esse dado foi contrastado com o estudo de Pangkanon et al. (2008) na Tailândia que identificou em 53,8% dos pacientes

história familiar positiva, Lee et al. (2008) na Finlândia identificou história familiar positiva em 57% dos pacientes. No entanto, os dois estudos demonstrados foram realizados em populações onde a incidência para DXB parece ser maior.

Encontramos consanguinidade em 29,3% (n=12/41) dos pacientes. Este dado foi semelhante aos achados de Pangkanon et al. (2008) que identificou consanguinidade em 30,7% dos pacientes. Em contraste com o estudo de Lee et al. (2008) que identificou apenas 1(1/21) caso de casal consanguíneo.

Dos 41 pacientes do estudo 14,6% (n=6/41) evoluíram a óbito antes dos 10 meses de vida. Todos apresentaram sintomas no período neonatal, por isso parecem apresentar a forma clássica da doença.

Em nosso estudo a idade atual dos demais pacientes variou de oito meses a 17 anos. O paciente mais velho em nosso estudo tem 17 anos, apresenta atualmente ADNPM leve. Em estudo de Morton et al. (2002) o paciente mais idoso com DXB tem 33 anos. No entanto, este paciente teve diagnóstico tardio e falha no tratamento, possui um ADNPM, dependendo de outros para os cuidados diários.

A tabela 5 apresenta quais os profissionais identificados e demonstra em que frequência este profissional está envolvido no diagnóstico e tratamento dos pacientes com DXB.

Tabela 5- Frequência em que os profissionais identificados estão envolvidos no diagnóstico e tratamento dos pacientes com DXB (n =41).

Profissionais	N	%
Médico-Geneticista	26	63,4%
Nutricionista	25	61%
Médico-Pediatra	19	46,3%
Médico-Neurologista	17	41,4%
Médico-Gastroenterologista	3	7,3%
Médico-Neonatologista	3	7,3%
Médico-Nutrólogo	2	5%

A forma em que foram selecionados os profissionais contatados para o estudo pode influenciar na frequência identificada.

O Geneticista foi o profissional identificado com maior frequência 65% no diagnóstico e acompanhamento dos casos. Este fato pode refletir a dificuldade dos outros profissionais da saúde em diagnosticar a DXB. Além do fato da maioria dos pacientes serem acompanhados em centros de tratamento.

O Nutricionista foi identificado em 61% e o Nutrólogo em 5% dos casos. Esperava-se que este profissional fosse identificado com maior frequência no acompanhamento dos pacientes com DXB, pois o tratamento é baseado em uma dieta calculada a partir dos resultados da concentração de aminoácidos no sangue e da necessidade de calorias e proteínas para o crescimento do paciente (MARTINS et al., 2006).

O Pediatra foi o terceiro profissional mais identificado em 46,3% dos casos. Isto é explicado, pois a maioria dos pacientes 90,2% apresentarem os sintomas ainda no período neonatal.

O Neurologista foi identificado em 41,4% dos casos. A procura por este profissional deve-se provavelmente, devido à presença de sintomas neurológicos, associados ao mal tratamento. Sendo que os pacientes apresentaram em 92,7% (n = 38/41) ADNPM, 61% (n = 5/41) convulsão, 53,6% (n = 22/41) alteração do tônus e letargia em 43,9% (n = 18/41). Este profissional é procurado na maioria das vezes quando o paciente já possui seqüelas irreversíveis. Em estudo retrospectivo de Calvo (2000) realizado em uma unidade de emergência, constatou que 85% dos pacientes apresentavam sintomas neurológicos. Destaca-se ainda, que as doenças que afetam o SNC podem provocar semelhantes sinais e sintomas o que pode dificultar o diagnóstico clínico (GOMES; SANTOS; VILANOVA, 2005). Muitas vezes cabe ao Neuropediatra realiza o diagnóstico da doença que está afetando o SNC, no entanto quando esse profissional é procurado o paciente pode apresentar sintomas irreversíveis.

O Neonatologista foi identificado em 7,3% dos casos. Se pensarmos que 53,6% dos pacientes apresentaram sintomas até os 10 dias de vida, este percentual torna-se baixo já que a suspeita clínica é indispensável para o diagnóstico correto (SAUDUBRAY; CHARPENTIER, 2001).

O Gastroenterologista identificado em 7,3% dos pacientes. Este fato pode ser explicado devido aos pacientes do estudo apresentar distúrbios gastrointestinais, como vômitos, diarreia, e desnutrição. No entanto, a desnutrição pode ser um sintoma tardio devido a pouca aceitação da dieta pelos pacientes. Além disso, este profissional é procurado pelo fato que alguns pacientes têm indicação de gastrostomia, devido à

dificuldade em aceitar a fórmula alimentar para DXB.

Em relação ao início dos sintomas, a tabela 6 demonstra os resultados.

Tabela 6- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme idade do início dos sintomas.

Idade do início dos sintomas	n	%
Até 10 dias de vida	22	53,6%
11 a 28 dias	15	36,6%
28 a 90 dias	4	9,8%
Total	41	100%

A idade de início dos sintomas variou de 1 a 90 dias. A média foi de 22 dias e a mediana de 9 dias. Este dado foi semelhante ao encontrado por Pangkanon et al. (2008) onde o início dos sintomas variaram de 3 a 20 dias com mediana de 8 dias. Em estudo de Lee et al. (2008) o início dos sintomas foram mais precoces variando de 2 a 14 dias com média de 5 dias.

A maioria dos casos 53,6% apresentaram sintomas nos primeiros 10 dias de vida, caracterizando a forma clássica da doença, que ocorre em 80% dos casos com DXB. Nesta forma o início dos sintomas geralmente aparece em 48 horas de vida, as crianças tornam-se irritáveis, letárgicas e apresentam recusa alimentar. Com quatro dias de vida iniciam os sinais neurológicos que incluem hipotonia, apnéia, alternando letargia e irritabilidade, convulsões e sinais de edema cerebral focal (MORTON et al., 2002).

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes estão descritos na tabela 7.

Tabela 7- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com maior frequência (n =41).

Sinais e Sintomas	N	%
ADNPM	38	92,7%
Convulsão	25	61%
Recusa alimentar	23	56%
Alterações respiratórias	22	53,6
Alteração do tônus	22	53,6%
Sucção débil	20	48,8%
Letargia	18	43,9%
Desnutrição	18	43,9%
Alteração do sensório	17	41,4%
Alteração da marcha	16	39%
Odor característico	14	34%
Acidose metabólica	13	31,7%
Apnéia	13	31,7%
Sepse	12	29,3%
Lesão de pele	12	29,3%
Hipoglicemia	10	24,4%
Cetonúria	10	24,4%

Outros sinais e sintomas citados em menos de 10 casos foram: coma, cianose, alteração no comportamento, irritabilidade, vômitos, dismorfias, hepatomegalia, hiperglicemia, desidratação, posição de opistótono, postura de descerebração, hiperamonemia, icterícia, distensão abdominal e edema cerebral.

O ADNPM que foi identificado em 92,7% (n=38/41) dos casos, deve-se ao diagnóstico tardio e/ou as falhas no tratamento. Um paciente foi a óbito com um mês de vida e não foi possível avaliar esse sintoma. Apenas dois pacientes não apresentam ADNPM devido ao diagnóstico precoce, antes dos 15 dias de vida e um tratamento adequado. Em estudo de Pangkanon et al. (2008) com 13 pacientes, apenas um paciente não apresentava esse sintoma, pois foi diagnosticado relativamente cedo. Lee et al. (2008) descreve ADNPM severo em 54% dos pacientes do estudo. O presente estudo não avaliou a gravidade do ADNPM.

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

Em 29,3% (n =12/41) dos pacientes apresentaram septicemia no estudo, este sintoma geralmente dificulta o diagnóstico de DXB. Em estudo de Lee et al. (2008) a septicemia foi o diagnóstico inicial em 67% dos pacientes com DXB. No entanto, a presença de septicemia não afasta a hipótese de um EIM, pois as doenças metabólicas predis põem os quadros infecciosos (BURTON, 1998).

As lesões de pele que apareceram em 29,3% (n=12/41) dos pacientes podem ter ocorrido devido à restrição excessiva de valina e isoleucina. Estes aminoácidos são essenciais para o desenvolvimento normal das células dérmicas. Devido à falta de laboratórios especializados no Brasil, nem sempre existe facilidade para a contínua monitorização dos aminoácidos séricos durante o acompanhamento ambulatorial (CASELLA et al., 2007).

O odor característico na urina e no cerumen estava presente em 34% (n=14/41). Este fato foi relatado pelos profissionais da saúde como cheiro forte, cheiro similar a “molho shoyo“, cheiro de caramelo ou adocicado, sendo que o odor era mais forte na descompensação do paciente. Salienta-se que este sintoma foi pouco relatado pelos profissionais em comparação com estudos semelhantes, Lee et al. (2008) identificou o odor característico em 81% dos casos, Morton et al. (2002) identificou o odor em todos os 36 pacientes do estudo. O cheiro inicia a partir das 12 horas de vida, no entanto é mais difícil de ser identificado nos primeiros dias, o cheiro se torna mais aparente quando a urina seca na roupa ou na fralda (MORTON et al., 2002). A intensidade do odor na urina está diretamente relacionada com o aumento da isoleucina no plasma, por isso o odor fica mais evidente durante a descompensação metabólica (CHUANG; SHIH, 2001).

A cetonúria foi relatada em apenas 24,4% (n=10/41) dos pacientes do estudo. Esse sintoma é um importante indicativo da doença, pois a cetonúria em um recém nascido deve ser sempre considerada como suspeita de um distúrbio do metabolismo (MORTON et al., 2002).

A hipoglicemia foi identificada em 24,4% (n=10/41) dos pacientes, foi apresentada em episódios agudos, pois parece estar associada a uma diminuição da produção da

alanina, principal aminoácido gliconeogênico nos tecidos periféricos. Além disso, a leucina estimula secreção de insulina o que poderia explicar os episódios de hipoglicemia (HAYMOND; BEN-GALIN, STROBEL, 1978).

Muitos dos sintomas apresentados pelos pacientes do estudo são da fase aguda da doença, pois durante os episódios de descompensação metabólica é causada pelo catabolismo endógeno das proteínas que podem ser provocadas pelo estresse fisiológico, jejum no período neonatal, infecções, exercícios físicos (MORTON et al., 2002).

A tabela 8 estratifica os pacientes conforme idade do diagnóstico.

Tabela 8- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme a idade do diagnóstico.

Idade do diagnóstico	N	%
Até 15 dias	4	9,8%
15 a 29 dias	15	36,6%
1 a 3 meses	10	24,4%
3 meses a 1 ano	7	17%
1 a 10 anos	5	12,2%
Total	41	100%

Em nosso estudo a idade de diagnóstico variou de 8 dias a 10 anos e a mediana foi de 30 dias. Lee et al. (2008) descreve que a idade do diagnóstico variou de 18 a 356 dias e a mediana de idade foi de 55 dias. Para Pangkanon et al. (2008) os pacientes foram diagnosticados tardiamente exceto um que foi diagnosticado no teste do pezinho e iniciou o tratamento ainda assintomático.

Lembrando que no Brasil a DXB não é rastreada pelo teste do pezinho fornecido pelo SUS, somente no teste ampliado fornecido na rede particular. Além disso, o papel filtro no teste do pezinho é coletado preferencialmente entre o terceiro e sétimo dia de vida (SOUZA, SCHWARTZ, GIUGLIANI, 2002).

A tabela 9 descreve a correlação do diagnóstico precoce (até 15 dias de vida) e com a evolução ao óbito.

Tabela 9- Correlação entre diagnóstico precoce e óbito (n =41).

Diagnóstico precoce	Óbito		Total
	SIM	NÃO	
SIM	1	3	4
NAO	5	32	37
Total	6	35	41

Não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p = 0.483$ - Teste exato de Fisher), ao relacionar diagnóstico precoce com óbitos. Este fato pode ser explicado devido ao óbito ter vários outros determinantes, tais como, um tratamento adequado na fase de descompensação. Estudos evidenciam que as vantagens do diagnóstico precoce de DXB, quando iniciado em 72 horas de vida, reduzem à morbidade, mortalidade e os custos hospitalares. Ressaltamos que para melhor desenvolvimento de pacientes com DXB o diagnóstico deve ser realizado até 14 dias de vida. No entanto, a idade de diagnóstico é apenas um fator que determina o resultado neurológico destes pacientes, é fundamental um controle da fase aguda e o tratamento de manutenção (MORTON et al., 2002).

A tabela 10 descreve a correlação entre diagnóstico precoce (até 15 dias de vida) com o ADNPM.

Tabela 10- Correlação entre diagnóstico precoce e ADNPM (n =41).

Diagnóstico precoce	ADNPM		Total
	SIM	NÃO	
SIM	2	2	4
NÃO	36	0	36
Total	38	2	41

Encontramos associação estatisticamente significativa entre diagnóstico precoce e ADNPM ($p = 0.008$ - Teste exato de Fisher). Isto demonstra que com o diagnóstico precoce evita a exposição do paciente a níveis muito elevados de leucina, pois este aminoácido é neurotóxico, evitando sequelas irreversíveis como o ADNPM.

As concentrações séricas dos AACR detectados no primeiro exame bioquímico e os valores de referência estão descritos na tabela 9.

Tabela 11- Caracterização dos pacientes com DXB, segundo os valores de AACR detectado no primeiro exame bioquímico e valores de referência (n =41).

Aminoácido		Nível mínimo	Nível máximo
Leucina			
	Detectado	490 µmol/L	12.158 µmol/L
	Referência	45 µmol/L	216 µmol/L
Isoleucina			
	Detectado	42 µmol/L	1234 µmol/L
	Referência	26 µmol/L	107 µmol/L
Valina			
	Detectado	75 µmol/L	1486 µmol/L
	Referência	64 µmol/L	321 µmol/L

A análise da concentração dos aminoácidos para confirmação do diagnóstico foi realizada em plasma pela técnica de HPLC que fornece a dosagem quantitativa dos aminoácidos em micromol por litro. Os valores de referência dos aminoácidos são diferentes para cada laboratório e também é diferente para cada idade.

Em 53,65% (n = 22/41) dos casos foi identificado no diagnóstico o aumento de leucina acima de 1.500 µmol/L. Nestes casos, já existe indicação de diálise peritonial para diminuir a concentração deste aminoácido, devido à alta toxicidade do mesmo (WENDEL; BAULNY, 2006). Provavelmente, esse aumento ocorre pela realização tardia dos exames, pois o teste do pezinho é coletado entre o 3º e 7º dias de vida, e a dosagem de aminoácidos no plasma geralmente é realizada quando o paciente já apresenta sintomas (SOUZA, SCHWARTZ, GIUGLIANI, 2002).

Em estudos semelhantes, Morton et al. (2002) onde a amostra foi coletada entre 12 a 24 horas de vida, apresentaram uma variação da leucina entre os pacientes foi de 275 a 733 µmol/L. Para Simon et al. (2006), na Alemanha e Áustria, onde a triagem neonatal é realizada por espectrometria de massa por tandem, as amostras são coletadas entre o 2º e o 5º dia de vida, os níveis de leucina variaram entre 1.500 a 2.500 µmol/L. Estes dois estudos contrastam com os dados encontrados em nosso estudo, onde os testes são realizados relativamente mais cedo.

Podemos observar que devido ao aumento acentuado dos aminoácidos, principalmente da leucina, os pacientes apresentam a forma clássica da doença, pois esta

forma tem um marcado aumento dos AACR, especialmente da leucina (CHUANG; SHIH, 2001).

Alguns pacientes apresentaram valores de valina e isoleucina normal, o que pode ser explicado, devido a baixa ingestão de proteínas em relação ao recomendado para a idade. Os pacientes que internaram por descompensação metabólica muitas vezes ficam sem receber dieta devido a gravidade dos sintomas.

A tabela 12 descreve a correlação entre valores de leucina acima de 1.500 $\mu\text{mol/L}$ e pacientes que evoluíram a óbito.

Tabela 12- Correlação entre valores de leucina e óbito.

Leucina	Óbito		Total
	SIM	NÃO	
> 1.500	4	18	22
< 1.500	2	17	19
Total	6	35	41

Não encontramos diferença estatística significativa ($p = 0.495$ - Teste de Fisher), ao relacionar aumento de leucina acima de 1.500 $\mu\text{mol/L}$ e óbitos. O aumento da leucina acima de 1.500 $\mu\text{mol/L}$ pode ser devido a um diagnóstico tardio, ou o paciente estar em descompensação metabólica quando é realizado o diagnóstico. No entanto, é necessária uma amostra maior para analisar estas variáveis, pois talvez seja possível que os casos mais graves não tenham sido incluídos no estudo.

Dos 41 pacientes, dois foram a óbito antes de receber a fórmula, destes um não solicitou a fórmula. Dos 38 pacientes que receberam, o tempo levado do diagnóstico até recebimento desta, está descrito na tabela 13.

Tabela 13- Caracterização dos pacientes com DXB, conforme tempo levado do diagnóstico até o recebimento da fórmula isenta de AACR.

Tempo em dias	n	%
Logo após o diagnóstico	6	15,8%
Até 30 dias após o diagnóstico	19	50%
Após 30 dias	9	23,7%
Não informado	4	10,5%
Total	38	100%

A variação do tempo foi de 1 dia a 10 meses, média de 44 dias e mediana de 30 dias. Acredita-se que esta diferença é devido ao fato de que o paciente diagnosticado em uma internação hospitalar por descompensação metabólica começa a receber a fórmula no mesmo dia, quando o hospital dispõe desta. Em contrapartida, o paciente que é atendido em consultório só recebe a fórmula após entrar com processo judicial para solicitá-la ao Estado. Não encontramos na literatura pesquisada a mensuração do tempo levado para receber a fórmula. Em nosso estudo foi maior do que o esperado. Sendo que para um bom resultado no desenvolvimento dos pacientes, foi demonstrado que o tratamento deve começar antes dos 12 dias de vida (CHUANG; SHIH, 2001).

A tabela 14 dispõe da frequência em que os pacientes recebem a fórmula alimentar fornecida pelo Estado.

Tabela 14- Caracterização dos pacientes com DXB, segundo a frequência do recebimento da fórmula para DXB.

Frequência do recebimento da fórmula	n	%
Regular	23	60,5%
Irregular	15	39,5%
Total	38	100%

Em 55,3% dos pacientes recebem a fórmula regularmente. Em estudo semelhante de Lee et al. (2008) a maioria dos pacientes não recebeu de forma regular.

Ressalta-se que a fórmula isenta de AACR é fundamental, pois o aporte recomendado de aminoácidos equivalente em proteína é de 3g/kg/dia (0,5-1,7 g/kg/dia de proteínas naturais e o restante dos aminoácidos da fórmula hidrolisada de AACR), sendo que a leucina é o AACR que se encontra em maior proporção em alimentos naturais e é o aminoácido mais neurotóxico. Por isso, é impossível manter o desenvolvimento da criança sem a fórmula para atingir a quantidade de proteína necessária para o desenvolvimento da criança (RAMON; JAUREGUI, 2005).

Parece haver uma pequena tendência geral para diagnósticos precoces e redução da mortalidade. No entanto, o resultado clínico permanece pobre, principalmente devido ao atraso de solicitação para receber a fórmula metabólica, inadequado controle bioquímico e adequação da dieta (LEE et al., 2008).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

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

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

A maioria dos pacientes 80,5% incluídos na pesquisa é proveniente da região Sul e Sudeste. Este fato não deve ser devido a uma maior incidência de DXB nesta região, mas sim pelo fato destas regiões concentrarem o maior número de centros e serviços de genética. Acreditamos que se mais centros e serviços tivessem enviados dados para a pesquisa, a amostra seria mais representativa e a distribuição dos pacientes no território brasileiro poderia ser outra.

Não encontramos diferença em relação ao sexo, o que era esperado já que a DXB tem herança autossômica recessiva.

A consanguinidade foi positiva em 29,3% dos pacientes, sendo semelhantes ao encontrado na literatura. Isso confirma que quando há consanguinidade entre os pais deve ser considerado um EIM como a DXB.

A história familiar identificada em 17% dos casos foi menor do que a frequência encontrada na literatura. O que nos chamou a atenção foi que os cinco pacientes que tiveram um irmão que evoluiu a óbito sem diagnóstico e com quadro sugestivo de DXB, não tiveram diagnóstico precoce. Devido aos pacientes não terem diagnóstico estabelecido, provavelmente as famílias não receberam aconselhamento genético. Atualmente são cinco famílias que tiveram um filho falecido sem diagnóstico e hoje tem outro filho com diagnóstico da DXB tardio, que apresenta sequelas irreversíveis.

Em nosso estudo 14,6% dos pacientes evoluíram a óbito antes dos 10 meses de vida, o que confirma a gravidade da doença e a necessidade de tratamento eficaz. Não encontramos diferença estatisticamente significativa quando associamos óbito com diagnóstico precoce e óbito com aumento da leucina acima de 1.500 $\mu\text{mol/L}$, no entanto acreditamos que seria necessária uma amostra maior para avaliar estas variáveis.

Profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento destes pacientes

O geneticista foi o profissional mais identificado 63,4%, isso reforça a idéia da dificuldade dos outros profissionais em identificar doenças genéticas. Provavelmente este fato se explica pois o profissional pensa na doença como sendo rara e não como possível.

O Nutricionista e Nutrólogo acompanham 66% dos pacientes, no entanto esse profissional é essencial devido ao tratamento ser baseado no controle de aminoácidos ingeridos pelo paciente, respeitando as necessidades individuais de cada paciente para que ele possa ter um desenvolvimento adequado. Levando em consideração que a dieta é para toda a vida, é necessário um maior envolvimento deste profissional no acompanhamento destes pacientes.

A identificação do pediatra 46,3% confirma a precocidade dos sintomas. O Neuropediatra foi identificado em 41,4% dos pacientes, no entanto esse profissional na maioria das vezes faz o diagnóstico quando o paciente já apresenta sequelas irreversíveis da doença. Podemos observar na coleta de dados que alguns pacientes não eram acompanhados periodicamente por um profissional, e sim quando apresentavam uma descompensação metabólica.

O enfermeiro não foi identificado no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DXB, no entanto, levando em consideração que a maioria dos pacientes teve internações hospitalares, o enfermeiro esteve envolvido no tratamento destes pacientes. Lembramos que este profissional em nossa realidade de trabalho encontra-se pouco inserido na área da pesquisa em genética.

Ressalta-se a importância da equipe multidisciplinar, no sentido de proteger e promover a saúde e a qualidade de vida destes pacientes.

Acreditamos que com identificação dos profissionais envolvidos no tratamento e diagnóstico de DXB, seja necessário realizar um trabalho de divulgação para uma maior sensibilização para diagnósticos de doenças como DXB, a fim de minimizar as sequelas que a doença pode causar.

Idade do aparecimento dos sintomas

Em nosso estudo 53,6% dos nossos pacientes apresentaram sintomas antes dos 10 dias de vida, caracterizando a forma clássica da doença. O aparecimento dos sintomas nos primeiros dias de vida confirma a necessidade de realizar o diagnóstico e tratamento precoce, pois o tempo em que o paciente fica sem tratamento leva a sequelas que podem ser irreversíveis.

Sintomas mais frequentes

Os sintomas apresentados pelos pacientes foram variados. Encontramos diferença significativa quando relacionamos diagnóstico precoce com ADNPM, isto confirma que

um dos fatores para o paciente ter um desenvolvimento normal é o diagnóstico precoce. O ADNPM encontrado na maioria dos pacientes foi semelhante ao descrito na literatura, não foi analisado a gravidade do atraso dos pacientes, no entanto, esse sintoma poderia ser evitado ou atenuado com o tratamento mais precoce. Os demais sinais e sintomas não foram analisados separadamente para os pacientes que evoluíram a óbito, provavelmente os sintomas mais graves foram apresentados por estes pacientes. Alguns sinais e sintomas característicos de DXB tais como, odor característico e cetonúria, foram pouco relatados em nosso estudo, isso nos leva a pensar que inicialmente não foi dada importância a esses sintomas ou que passaram despercebidos pelo profissional, dificultando o diagnóstico precoce de DXB.

Idade do diagnóstico

Dos quatro pacientes que foram diagnosticados antes dos 15 dias dois tiveram desenvolvimento normal, semelhantes aos dados encontrados na literatura, onde todos os pacientes que tiveram desenvolvimento normal tiveram um diagnóstico precoce.

O atraso no diagnóstico da DXB foi causado por vários fatores, tais como o fato da DXB não fazer parte da Triagem Neonatal básica no Brasil e pela falta de conhecimento dos profissionais diante de um EIM como DXB, além da dificuldade no diagnóstico devido à falta de testes laboratoriais disponíveis nos hospitais do interior do país.

Valores do aumento de AACR detectado no primeiro exame bioquímico

Embora não encontramos diferença estatisticamente significativa quando associamos aumento da leucina acima de 1.500 $\mu\text{mol/L}$ no diagnóstico com pacientes que evoluíram a óbito, o aumento da leucina é um dos indicativos da gravidade da DXB, pois 53,6% (n =22/41) dos pacientes do estudo apresentavam níveis de leucina aumentados com indicação de diálise peritonial já no diagnóstico. O aumento dos níveis de leucina encontrados no estudo foi maior do que o descrito na literatura, no entanto, essa diminuição é devido ao exame ser realizado nos outros estudos, consideravelmente mais cedo, através do teste de triagem neonatal.

Tempo levado do diagnóstico até o recebimento da fórmula para DXB

A média de 44 dias para recebimento da fórmula para DXB é maior que o esperado devido à gravidade da doença e a necessidade de iniciar imediatamente a dieta, pois a

leucina é neurotóxica e pode trazer várias sequelas durante esse período.

Frequência do recebimento da fórmula para DXB

Em 60,5% dos pacientes recebem a fórmula para DXB regularmente, no entanto essa taxa é baixa, sendo que a fórmula é o tratamento disponível. Lembrando que o paciente que não utiliza uma dieta baseada na fórmula apresenta mais possibilidade de apresentar uma descompensação metabólica, o que acarreta em um aumento de internações hospitalares tendo um custo mais elevado ao Estado do que se ele recebesse a fórmula. Além da gravidade e sequelas que uma descompensação metabólica traz ao paciente.

O presente estudo teve algumas limitações, tais como, alguns profissionais não enviaram informações para o estudo, o profissional da saúde não acompanha periodicamente o paciente e nem todas as informações estão registradas em prontuários. Além disso, o viés de recrutamento na inclusão dos pacientes em que era necessário o paciente ter diagnóstico estabelecido e a necessidade de ter informações do diagnóstico até o tratamento diminuiu o tamanho da amostra. No entanto, essas limitações não diminuem a importância do trabalho.

O prognóstico dos pacientes depende de três fatores: primeiro um diagnóstico precoce, segundo um tratamento eficaz na fase aguda da doença, isso inclui detectar os primeiros sintomas da descompensação e terceiro um tratamento de manutenção com boa aderência do paciente a dieta, principalmente nos primeiros anos de vida, por isso é necessário seguimento clínico com uma equipe multidisciplinar, controles bioquímicos frequentes e recebimento regular da fórmula para DXB.

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

REFERÊNCIAS

BURTON, B.K. Inborn errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. **Pediatrics**, v.102, n.6 p. 69, 1998.

CALLEGARI-JACQUES, S. M.; **Bioestatística: princípios e aplicações**. Editora Artmed. Porto Alegre, RS. 255 p, 2003.

CALVO, M.; ARTUCH, R.; MACIA, E.; LUACES, C.; VILASECA, M. A.; POU, J.; PINEDA, M. Diagnostic approach to inborn errors of metabolism in an emergency unit. **Pediatr Emerg Care**, v.16, n.6, p.405-408, 2000.

CASELLA, E. B.; VIEIRA M.; RIVERO, M.; MARQUES M. J.; MERCADO, M.R.; VAZ, F. C. Lesões de pele do tipo acrodermatite enteropática em duas crianças com doença da urina de xarope do bordo. **Ana Bras Dermatol**, v. 82, n. 2, p. 59-62, 2007.

CHUANG, D. T.; SHIH, V. E. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. **In: SCRIVER, C. R, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 8° ed. New York, p. 1971 -1995, 2001.

CHUANG, D. T.; CHUANG, J. L.; WYNN, R. M. Branched-chain amino acids: metabolism, physiological function and application. **J Nutr**, v. 136, p. 243S-249-S, 2006.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002. 175 p.

GOMES, M.; SANTOS, L.M.; VILANOVA, L.C.P. Encefalopatias Crônicas Progressivas. **In: Moraes, M.B et al. Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar**. 1° ed. São Paulo, p.1291-1309, 2005.

HAYMOND, M.W.; BEN-GALIM, E.; STROBEL, K.E. Glucose and alanine metabolism in children with maple syrup urine disease. **J. Clin. Invest**, v.72, n.2, p. 398-405, 1978.

HELDT, K.; SCHWAHN, A.; MARQUARDT, I.; GROTZKE, M.; WENDEL, U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. **Mol Genet Metab**, v. 84, n. 4, p. 313-316, 2005.

JARDIM, L.B.; MARTINS, C.S.; PIRES, R.F.; SANSEVERINO, M.T.; REFOSCO, L.; VIEIRA, R.C; VARGAS, C.; GIUGLIANI, R. Manegement of a case of maple syrup urine disease- the use of glucoinsulinotherapy. **J Pediatría**, v. 71, n. 5, p. 279-284, 1995.

LEE, J.Y.; CHIONG, M.A.; ESTRADA, S.C.; CUTIONGO, E.M.; SILAO, C.L.; PADILHA, CD. Maple syrup urine disease (MSUD) –Clinical profile of 47 Filipino patients. **J Inherit Metabolic disease**, v. 10, 2008.

MARTINS, A. M. et al. **Protocolo Brasileiro de Dietas: Erros Inatos do Metabolismo**. São Paulo. Segmento Farma, 2006. 120 p.

MORTON, D.H.; STRAUSS, K.A.; ROBINSON, D.L.; PUFFENBERGER, E.G.; KELLEY, R.I. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. **Pediatrics**, v. 109, n. 6, p. 999-1008, 2002

NEWMAN, T.B. et al. Delineando um Estudo Observacional: estudos transversais e de caso-controle. In: HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica**. 3 ° ed. Artmed, Porto Alegre: Artmed. p.128-144, 2008.

OLIVEIRA, A.; SANTOS, A.; MARTINS, A.M.; ALMEIDA, V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. **Rev Paul Med**, v. 119, n. 5, p. 160-164, 2001.

PANGKANON, S.; CHAROENSIRIWARANA, W.; SANGTAWESIN, V. Maple Syrup Urine Disease in Thai Infants. **J Med Assoc Thai**, v. 91, n. 3, p. S41-4, 2008.

PIRES, R. F. Aminoacidopatias. **In: Carakushansky G, . Doenças Genéticas em Pediatria**. Rio de Janeiro, p.160-161, 2001.

POLIT, D.F.; HUNGLER, B.P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**. 3° ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1995. 391 p.

RAMON, L; JAUREGUI, I. Enfermedad de jaraqui de arce: uma entidade rara que debemos recordar. A propósito de su manejo dietético. **An Med Interna**. Madrid. v. 22, n. 10, p. 493-497, 2005.

ROUQUAYROL, M.Z; ALMEIDA, N. F. Desenhos de Pesquisa em Epidemiologia. **In: Epidemiologia e Saúde**. 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi, p. 140-170, 1999.

SAUDUBRAY JM, CHARPENTIERC. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. **In: SCRIVER CR, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 8° ed. New York, p. 327-400, 2001.

SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W. L.; VALLE, D. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases**. 8° ed. New York, p. 1971 -1995, 2001.

SERRA, J. D.; SÁNCHEZ, F. A.; VISUS, F. S. V. “Enfermidades de orina de jarabe arce”. In: Sanjurjo P, Baldellou A. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditárias**. Madri: Eddiciones Ergon, p. 367-374, 2006.

SIMON, E.; FINGERHUT, R.; BAUMKOTTER, J.; KONSTANTOPOULAU, V.; WENDEL, U. Maple Syrup urine disease: favourable effect of eraly diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. **J Inherit Metab Disease**, v. 29, n. 4, p. 532-537, 2006.

SOUZA, C.F.M.; SCHWARTZ, I.V.; GIUGLIANI, R. Triagem neonatal de distúrbios metabólicos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 129-13, 2002.

STRAUSS, K.A.; MAZARIEGOS, G.V.; SINDHI, R.; SQUIRES, R.; FINEGOLD, D.N.; VOCKLEY, G.; ROBINSON, D.L.; HENDRINK, C.; MORTON, D.H. Elective liver transplation for the treatment of classical maple syrup urine disease. **Am Journal Transplant**, v 6, n. 3, p. 557-564, 2006.

WAJNER, M.; VARGAS, C. R. Aminoacidopatias e Acidemias orgânicas. **In:** Fonseca LF, Piaretti G, Xavier C. **Compêndio de Neurologia Infantil**. Rio de Janeiro: Medsi, p. 589-604, 2002.

WENDEL, U.; BAULNY, H.O.; Branched-Chain Organic Acidurias/Acidemias. **In:** Fernades, J.; Saudubray, J.M.; Berghe, G.V.; **Inborn Metabolic diseases**. 3° Ed. pg 247-251, 2006.

APÊNDICE

Formulário de descrição dos pacientes com DXB

1) Sexo: ____ DN: / / Idade: _____ Estado de origem: ____
Óbito () Não () Sim data:

2) Informações fornecidas por:

Telefone: _____ E-mail: _____

3) Idade do início dos sintomas:

4) Idade do paciente ao diagnóstico:

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

SINAL E SINTOMA	INICIAIS	ATUAIS	PERDIDO	IDADE DE INÍCIO
Sucção débil				
Recusa alimentar				
Hipotonia				
Odor anormal				
Letargia				
Atraso de DNPM				
Coma				
Convulsão				
Perda de peso				
Acidose metabólica				
Hipoglicemia				
Desequilíbrio na marcha				
Alteração comportamto				
Assintomático				
Outros				
Outros				

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

7) Consanguinidade: () SIM () NÃO

8) Resultado do 1º exame de AA: Laboratório que foi realizado:

Isoleucina:

Leucina:

Valina:

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

10) Tempo levado do Diagnóstico até o recebimento da fórmula:

11) Acompanhamento por: () Neurologista () Pediatria () Geneticista () Nutricionista
() Enfermeiro () Outro: qual:

ANEXO 1



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM CENTROS DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL	Cadastro no GPPG 08-661
---	--

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

Porto Alegre, 10 de novembro de 2008.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Silvana Zarth Dias	
Silvani Herber	
Carolina Fischinger Moura de Souza	

ANEXO 2



COMISSÃO DE PESQUISA DA ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

CARTA DE APROVAÇÃO

Projeto TCC: Nº 04
Versão dezembro/2008

Pesquisadores: Silvani Herber e Silvana Zarth Dias

Título: CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM CENTROS DEREFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL

A Comissão de Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (COMPESQ), no uso de suas atribuições, avaliou e aprova este projeto em seus aspectos éticos e metodológicos. Os membros desta Comissão não participaram do processo de avaliação de projeto no qual constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração deverá ser comunicada à Comissão.

Porto Alegre, 10 de dezembro de 2008.

Maria da Graça Oliveira Crossetti
Coordenadora da COMPESQ/ENF UFRGS

Profa. Dra. Maria da Graça Oliveira Crossetti
Coordenadora da COMPESQ/ENF

ANEXO 3

HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

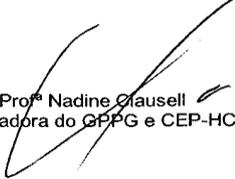
Projeto: 08-661 **Versão do Projeto:** 04/03/2009

Pesquisadores:
SILVANA ZARTH DIAS
SILVANI HERBER
CAROLINA FISCHINGER MOURA DE SOUZA

Título: CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DO XAROPE DO BORDO IDENTIFICADOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA EM GENÉTICA NO BRASIL

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 20 de março de 2009.


Prof.^a Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA