

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
PROGRAMA ATENÇÃO INTEGRAL AO PACIENTE ADULTO CIRÚRGICO

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO

Porto Alegre

2021

Mariana Lima Scortegagna

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO**

Trabalho de conclusão da Residência Integrada e Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para obtenção do título de nutricionista especialista em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Ida V. D. Schwartz

Coorientador: Dr^a. Soraia Poloni

Porto Alegre

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Scortegagna, Mariana Lima
AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE
HEPÁTICO EM PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO
/ Mariana Lima Scortegagna. -- 2022.
53 f.
Orientadora: Ida Vanessa Doederlein Schwartz.

Coorientadora: Soraia Poloni.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Residência Integrada
Multiprofissional em Saúde: Programa Atenção Integral
ao Paciente Adulto Cirúrgico, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. erros inatos do metabolismo. 2. transplante
hepático. 3. avaliação nutricional. I. Schwartz, Ida
Vanessa Doederlein, orient. II. Poloni, Soraia,
coorient. III. Título.

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM
PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO**

Trabalho de conclusão da Residência Integrada e Multiprofissional e em Área Profissional da Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito para obtenção do título de nutricionista especialista em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico.

Porto Alegre, 10 de dezembro de 2021.

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Residência desenvolvido por Mariana Lima Scortegagna, como requisito para obtenção do título de especialista em Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico.

Comissão Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Ida V. D. Schwartz – Orientador – UFRGS

Dr^ª. Soraia Poloni – Coorientador – HCPA

Dda. Bruna Bento dos Santos – PPGBM UFRGS

Dr^ª. Silvani Herber – HCPA

RESUMO

Introdução: Os erros inatos do metabolismo (EIM) são doenças genéticas raras causadas pela ausência ou deficiência da atividade de determinada enzima, gerando um bloqueio a uma determinada via metabólica, e causando o acúmulo de seus substratos e/ou falta de seu produto. Tendo em vista que a maioria dos genes associados aos EIM é expressa no fígado, pacientes diagnosticados com tirosinemia tipo 1 (TT1) e doença da urina do xarope do bordo (DXB) podem se beneficiar do transplante hepático (TXH), levando a uma melhoria na qualidade de vida e sobrevida. **Objetivo:** Avaliar dados antropométricos, exames laboratoriais de rotina, prescrição de proteína natural e total no pré e pós-TXH em pacientes com TT1 e DXB. **Metodologia:** Estudo retrospectivo, com amostragem por conveniência. Foram coletados dados do prontuário como peso, altura, índice de massa corporal, exames bioquímicos e dados da ingestão alimentar e da fórmula metabólica (FM). **Resultados:** De 2008 a 2020, foram incluídos 10 pacientes, com idade ao diagnóstico entre 15 dias e 10 anos, sendo 4 TT1 e 6 DXB, com idade de transplante entre 1 a 12 anos, 7/10 receberam o TXH de doador cadáver. A indicação de TXH foi carcinoma hepatocelular (n=3), cirrose (n=1) e descompensação metabólica frequente (n=6). A média do z-escore pré e pós-TXH foi: altura/idade $-1,33 \pm 0,85$ e $-1,33 \pm 0,88$ (p=0,959); peso/idade $0,53 \pm 1,73$ e $0,07 \pm 1,34$ (p=0,314); peso/altura $0,82 \pm 2,24$ e $0,96 \pm 1,84$ (p=0,515). 6/10 pacientes mantiveram o estado nutricional (EN) após o TXH (sobrepeso n=3, obesidade n=1, risco para sobrepeso n=2). 2 pacientes apresentaram melhora no EN: 1 saindo da desnutrição para risco de sobrepeso e 1 sobrepeso para eutrofia; 2 pacientes tiveram uma piora do EM: 1 risco de sobrepeso e sendo classificado como sobrepeso e 1 como desnutrição. Não houve diferença significativa nos biomarcadores de proteína, os quais se mantiveram dentro da referência (lisina p=0,093, metionina p=0,074 e albumina p=0,646). Antes do TXH todos os pacientes faziam uso da FM, após a cirurgia o uso foi suspenso para 9/10 e a dieta liberada de acordo com a idade. Alguns pacientes (MSUD=5, TT1=1) mantiveram seletividade alimentar e tiveram de continuar com o uso de dieta enteral. **Conclusão:** O TXH é uma alternativa para os pacientes com EIM, entretanto a maioria não apresentou mudança no EN ou melhora nos exames laboratoriais. A equipe multidisciplinar é importante após o TXH considerando a dificuldade que esses pacientes possuem em introduzir uma dieta sem restrições.

Palavras-chave: erros inatos do metabolismo; transplante hepático; avaliação nutricional

ABSTRACT

Introduction: Inborn errors of metabolism (IEM) are rare genetic diseases caused by the absence or deficiency of a certain enzyme, generating a blockage to a certain metabolic pathway, causing the accumulation of its substrates and/or lack of its product. Since the vast majority of enzymes are present in the liver, patients diagnosed with tyrosinemia type 1 (TT1) and maple syrup urine disease (MSUD) may benefit from liver transplantation (LT), leading to an improvement in quality of life and survival. **Objective:** To evaluate the nutritional evolution of 10 patients who had LT at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. **Methodology:** Retrospective study with convenience sampling. Data were collected from the medical records such as weight, height, body mass index, biochemical tests, food intake and metabolic formula. **Results:** From 2008 to 2020, 10 patients were included, with age at diagnosis between 15 days to 10 years, 4 TT1 and 6 MSUD, with ages at LT ranging from 11 months to 12 years, 7/10 received LT from deceased donor. The indication for LT was hepatocellular carcinoma (n=3), cirrhosis (n=1) and frequent metabolic decompensation (n=6). The z-score mean pre and post-LT were: height/age -1.33 ± 0.85 and -1.33 ± 0.88 ($p=0.959$); weight/age 0.53 ± 1.73 and 0.07 ± 1.34 ($p=0.314$); weight/height 0.82 ± 2.24 and 0.96 ± 1.84 ($p=0.515$). 6/10 patients maintained their nutritional status (NS) after LT (overweight n=3, obesity n=1, risk for overweight n=2). 2 patients showed improvement in NS: 1 coming out of malnutrition for overweight risk and 1 underweight for normal weight; and 2 patients had a worsening in NS: 1 risk of overweight and being classified as overweight and 1 being classified as malnutrition. There was no significant difference in protein status biomarkers, which remained in the normal range pre and post-LT (lysine $p=0.093$, methionine $p=0.074$ and albumin $p=0.646$). Before LT all patients used metabolic formula (MF), after surgery it was suspended to 9/10 and the diet was allowed according to age. Some patients (MSUD=5, TT1=1) maintained food selectivity and had to maintain the use of tube feeding. **Conclusion:** LT is an alternative for patients with IEM, however most patients showed no change in their NS or improvement in biochemical tests. Multidisciplinary team is important after LT considering the difficulty these patients have to introduce an unrestricted diet.

Keywords: inborn errors of metabolism; liver transplant; nutritional assessment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Via metabólica comprometida dos erros inatos do metabolismo.	13
Figura 2 –	Via metabólica de degradação da tirosina.	15
Figura 3 –	Degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina e valina.	17
Figura 4 –	Transplante hepático em dominó em pacientes com doença da urina do xarope do bordo.	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Classificação dos erros inatos do metabolismo.	14
Tabela 2	– Classificação das manifestações clínicas da doença da urina do xarope do bordo.	18
Tabela 3	– Categorias de doenças metabólicas ao se considerar o transplante hepático.	21
Tabela 4	– Indicações de transplante de fígado devido à doença hepática.	21
Tabela 5	– Sistema de pontuação para indicação de transplante de fígado para doenças metabólicas.	21

ARTIGO – NUTRITIONAL ASSESSMENT PRE AND POST-LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM: Maple Syrup Urine Disease And Tyrosinemia Type 1

Tabela 1	– Summary of the patients included in the study.	29
Table 2	– Nutritional assessment pre and post-liver transplant in patients with inborn errors of metabolism.	29
Table 3	– Feeding route and prescription of pre-transplant natural protein and post-transplant total protein.	30
Table 4	– Biochemical exams mean and median pre and post-liver transplant.	31

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Aa	Aminoácido – <i>Amino Acid</i>
ALB	Albumina – <i>Albumin</i>
BCAA	<i>Branched-chain Amino Acid</i> – Aminoácidos de Cadeia Ramificada
BCKA	<i>Branched-chain α-ketoacid</i>
BCKD	<i>Branched-chain α-ketoacid Dehydrogenase</i>
DXB	Doença da Urina do Xarope do Bordo
EIM	Erros Inatos do Metabolismo
FM	Fórmula Metabólica
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IEM	<i>Inborn Errors of Metabolism</i>
ILE	Isoleucina – <i>Isoleucine</i>
LEU	Leucina – <i>Leucine</i>
LT	<i>Liver Transplantation</i>
LYS	Lisina – <i>Lysine</i>
MET	Metionina – <i>Methionine</i>
MF	<i>Metabolic Formula</i>
MSUD	<i>Maple Syrup Urine Disease</i>
NTBC	<i>Nitisinone</i>
PHE	Fenilalanina – <i>Phenylalanine</i>
SGM	Serviço de Genética Médica
TT1	Tirosinemia Tipo 1 – <i>Tyrosinemia Type 1</i>
TXH	Transplante Hepático
TYR	Tirosina – <i>Tyrosine</i>
VAL	Valina – <i>Valine</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	ERROS INATOS DO METABOLISMO	13
2.1.1	Tirosinemia Clássica ou Tipo 1	15
2.1.2	Doença da Urina do Xarope do Bordo	17
2.2	TRANSPLANTE HEPÁTICO	19
3	QUESTÃO NORTEADORA	23
4	OBJETIVOS	24
4.1	OBJETIVO GERAL	24
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
5	ARTIGO – NUTRITIONAL ASSESSMENT PRE AND POST-LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM: Maple Syrup Urine Disease And Tyrosinemia Type 1	25
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A – Dados dos pacientes transplantados com erros inatos do metabolismo	42
	APÊNDICE B – Roteiro de ligação telefônica com os pais ou responsáveis	47
	APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido	49
	ANEXO A – Declaração de conhecimento e cumprimento da Lei Geral de Proteção de Dados para pesquisas avaliadas pelo CEP HCPA	51
	ANEXO B – Parecer da comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do HCPA	52

1 INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são um grupo de doenças genéticas raras as quais têm como característica o defeito em enzimas ou transportadores de proteínas, resultando no prejuízo de uma via metabólica (OISHI *et al.*, 2016). Para cada distúrbio e enzima correspondente afetada, um ou mais tecido e sistema orgânico pode estar envolvido, tornando a apresentação clínica dos EIM multissistêmica (BERNSTEIN *et al.*, 2015).

O fígado é o maior órgão interno do corpo, sendo essencial nas funções vitais do organismo, pois regula diversos processos bioquímicos tais como: metabolismo e distribuição de nutrientes; síntese e secreção de biomoléculas (proteínas, fatores de coagulação do sangue, colesterol, ácidos biliares); armazenamento de glicose na forma de glicogênio e de minerais e vitaminas; além da depuração de amônia, bilirrubina, toxinas e metabólitos de drogas. Sendo assim, estando no centro das vias anabólicas e catabólicas, o fígado é afetado por muitos EIM (DEMIRBAS *et al.*, 2018).

Doenças como desordens do ciclo da ureia, acidemias orgânicas, tirosinemia tipo 1 (TT1) e doença da urina do xarope do bordo (DXB) compartilham duas principais características: a) tratamento através de uma dieta restritiva; b) risco permanente de descompensação metabólica, a qual pode ser desencadeada por alterações na dieta, infecções, estresse ou ainda por situações não preditivas. Nesse contexto, pacientes, cuidadores e familiares, devem ter o conhecimento necessário sobre a doença diagnosticada, a fim de garantir o tratamento dietético restrito apropriado e saber o manejo necessário quando houver uma crise metabólica. Em contrapartida, a dificuldade de acesso a centros regionais com especialistas em EIM e a aderência ao tratamento nutricional são barreiras que podem levar ao prejuízo do tratamento proposto (ZELTNER *et al.*, 2014; OISHI *et al.*, 2016).

Alguns distúrbios metabólicos causam lesão hepática progressiva, podendo levar à cirrose e insuficiência hepática, sendo assim, o transplante de fígado (TXH) torna-se uma alternativa de tratamento quando as outras opções terapêuticas não são adequadas ou ainda não previnem a descompensação metabólica, pois o procedimento é uma forma de corrigir a deficiência enzimática (SZE *et al.*, 2009).

As doenças metabólicas constituem a segunda maior causa de indicação para TXH em crianças, atrás apenas de doenças hepáticas colestáticas. A técnica de TXH conhecida como dominó, a qual é feita em 3 momentos, sendo a primeira a captação do

órgão em doador cadáver, seguido da doação do fígado de um paciente com DXB para outro receptor, é relativamente nova e aumenta a utilização de órgãos, entretanto a evolução a médio e longo prazo não está bem descrita na literatura (CELIK *et. al.*, 2019). Em sua maioria, a taxa de sobrevivência dos pacientes transplantados compara-se favoravelmente com crianças sem doenças metabólicas, aproximando-se de mais de 90% após 5 anos (TREEM, 2006).

Esse trabalho tem como objetivo avaliar o estado nutricional de pacientes diagnosticados com TT1 ou DXB que realizaram TXH no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e que mantiveram acompanhamento ambulatorial com o Serviço de Genética Médica (SGM) após a alta hospitalar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os EIM são doenças metabólicas individualmente raras, porém são coletivamente comuns, com uma incidência geral de mais de 1:1000 nascidos vivos. São causados por enzimas defeituosas, que podem resultar em uma conversão insuficiente ou ausente de substratos em produtos (Figura 1). Em muitos casos, os problemas e sintomas surgem devido ao acúmulo de substâncias tóxicas, podendo causar consequências no desenvolvimento cognitivo e físico dos indivíduos afetados (VERNON, 2015; SCRIVER *et al.*, 2001).

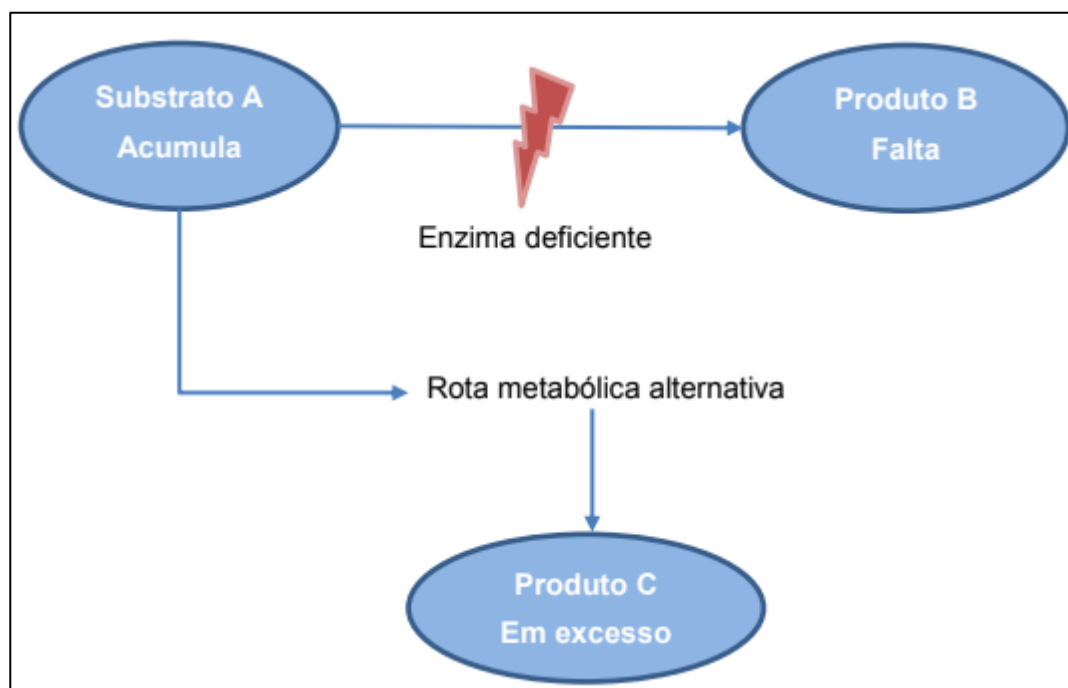


Figura 1 – Via metabólica comprometida dos erros inatos do metabolismo.

Fonte: Nolasco *et al.*, 2017.

Os principais sintomas são acidose metabólica, hipoglicemia, hiperamonemia, hepatomegalia, icterícia, falência hepática, ascite, cardiomiopatia e arritmias. O diagnóstico precoce é essencial para estabelecer o melhor tratamento para prevenir as crises metabólicas e suas complicações, podendo evitar o óbito do paciente (EL-HATTAB, 2015).

As terapias mais utilizadas no tratamento dos EIM compartilham o princípio de minimizar as deficiências causadas pelo bloqueio enzimático da via metabólica e evitar o acúmulo dos metabólitos tóxicos (VERNON, 2015). As abordagens terapêuticas a longo prazo são (SCHWARTZ, DE SOUZA, GIUGLIANI, 2008):

- Dietético: restrição proteica junto a um suplemento de aminoácido (Aa) semissintético que não contenha Aa cuja degradação esteja bloqueada; suplementação com minerais e micronutrientes. Tendo em vista que a proteína é essencial para o organismo, deve-se atentar com a deficiência proteica devido ao “excesso de tratamento”.
- Uso de vitaminas ou cofatores específicos – se indicado pela equipe médica.
- Monitoramento regular do crescimento – peso, altura, perímetro cefálico, desenvolvimento psicomotor.
- Controle laboratorial dos pacientes – hemograma, cálcio, fósforo, magnésico, ferro, testes de função hepática e renal, albumina, colesterol, triglicerídeos, entre outros.

Em sua maioria, os EIM são herdados de maneira autossômica recessiva, logo se deve suspeitar quando há histórico de consanguinidade dos pais. Já foram descritas mais de 1400 doenças classificadas como desordens metabólicas, sendo aproximadamente 25% delas com manifestações no período neonatal (EL-HATTAB, 2015; FERREIRA *et al.*, 2020). A triagem neonatal de espectrometria de massa em tandem possibilitou o diagnóstico precoce em algumas doenças. Entretanto, para a maioria dos EIM, os testes ainda são caros, demorados ou ainda não confiáveis. Sendo assim, a triagem clínica exerce papel fundamental antes de iniciar os testes bioquímicos para identificar os EIM (SAUDUBRAY, GARCIA-CAZORLA, 2017).

Fisiopatologicamente os EIM podem ser divididos em três grandes grupos, os quais estão descritos na Tabela 1 (MARTINS *et al.*, 2006).

Tabela 1 – Classificação dos erros inatos do metabolismo.

Grupos	Características	Doenças
Grupo 1 Defeito na síntese/catabolismo de moléculas complexas	Sinais e sintomas permanentes e agressivos	Doenças lisossomiais e peroxissomiais
Grupo 2 Defeito no metabolismo intermediário	Intoxicação aguda e crônica	Aminoácidos; ácidos orgânicos; ciclo da uréia e intolerância aos açúcares
Grupo 3 Defeito na produção/utilização de energia	Metabolismo intermediário de fígado, músculo ou cérebro	Doenças de depósito de glicogênio; hiperlactemias congênitas; doenças mitocondriais e defeito de B-oxidação de ácidos graxos

Fonte: MARTINS *et al.*, 2006.

2.1.1 Tirosinemia Clássica ou Tipo 1

A tirosinemia tipo 1 (TT1) é uma doença metabólica caracterizada pela deficiência hepática da enzima fumarilacetoacetato-hidrolase (FAH), a qual está envolvida no catabolismo da tirosina. Essa deficiência causa o acúmulo progressivo de metabólitos tóxicos, sendo eles: maleilacetoacetato, fumarilacetoacetato e seus derivados, succinilacetoacetato e succinilacetona, para o fígado, rins e encéfalo (Figura 2). Sua incidência mundial é estimada em 1 caso para cada 100.000 indivíduos (TANGUAY, 2017).

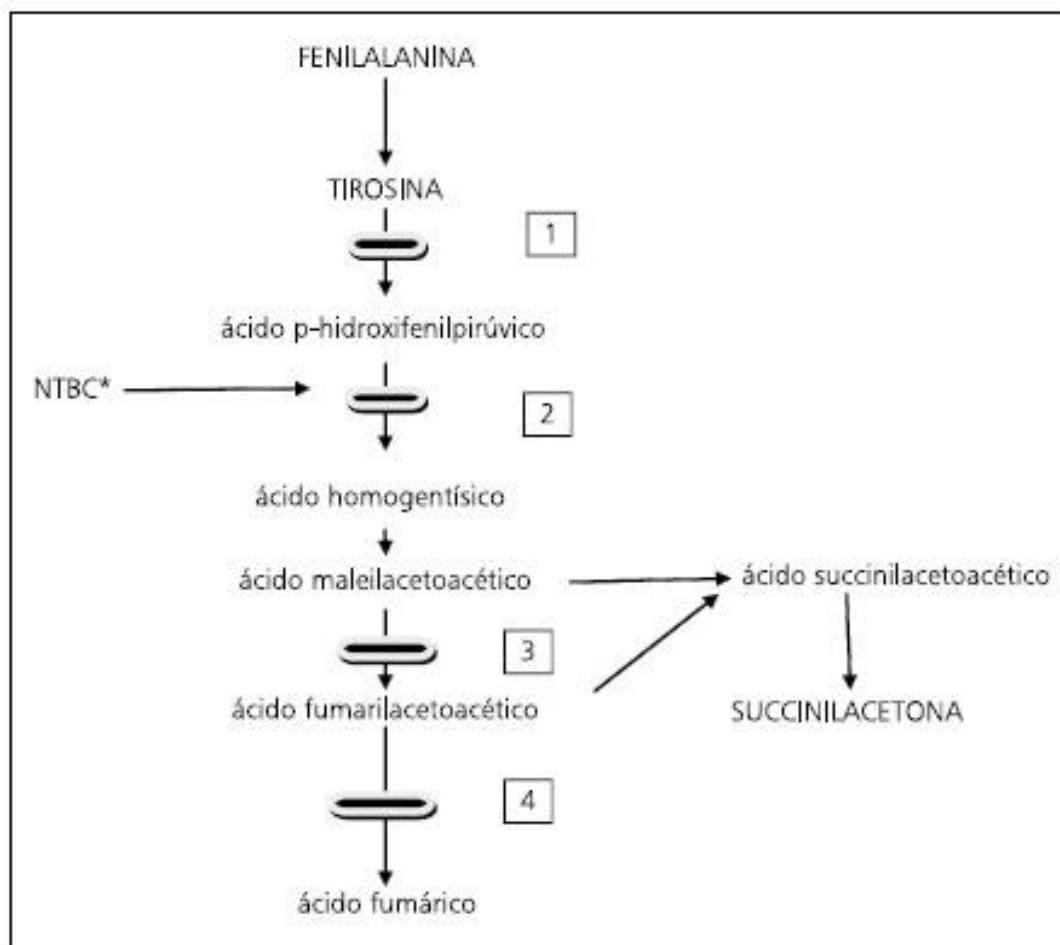


Figura 2 – Via metabólica de degradação da tirosina.

Via metabólica da tirosina e sítio de bloqueio NTBC: 1) tirosina aminotransferasa, TIROSINEMIA II; 2) 4-OH-piruvato dioxigenasa, TIROSINEMIA III (*inibida pelo NTBC); 3) fumarilacetoacetato hidrolasa, TIROSINEMIA Ia; 4) Maleila-cetoacetato isomerasa, TROSINEMIA Ib. Fonte: RAIMANN *et al.*, 2006.

Os sintomas principais são falência hepática, hipoglicemia, edema, ascite, entre outros. Cronicamente evoluem com hepatoesplenomegalia, icterícia, raquitismo, déficit de crescimento ponderoestatural. O carcinoma hepatocelular é a principal complicação a longo prazo, podendo se desenvolver já na infância (MARTINS *et al.*, 2006).

Até 1992 a única forma de tratamento era através do transplante hepático, desde então, o uso do NTBC (*Nitisinone* – 2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1,3-ciclohexanedione) para inibir a enzima 4-hidroxifenilpiruvato desidrogenase tornou-se o tratamento de primeira escolha (VAN VLIET *et al.*, 2019). O tratamento com NTBC (1-2 mg/kg/dia dividido em 2 doses) junto com uma dieta restrita em tirosina (TYR) e fenilalanina (PHE), para diminuir os metabólitos tóxicos, tem uma resolução da doença aguda em cerca de 90% dos casos (MARTINS *et al.*, 2006; EL-HATTAB, 2015).

O transplante hepático não corrige totalmente as anormalidades metabólicas, pois ainda ocorre a excreção de succinilacetona pelos rins. Estima-se que a taxa de sobrevivência dos pacientes após o TXH seja maior que 85%, com a melhora da função renal, crescimento normal e sem prejuízos neurológicos com uma dieta normal (DARWISH *et al.*, 2011).

2.1.2 Doença da Urina do Xarope do Bordo

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) ou leucinose é uma aminoacidopatia causada pela deficiência do complexo enzimático desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada (BCKDC, do inglês *branched-chain keto-acid dehydrogenase complex*) (JARDIM *et al.*, 1995). A Figura 3 traz a via metabólica da DXB.

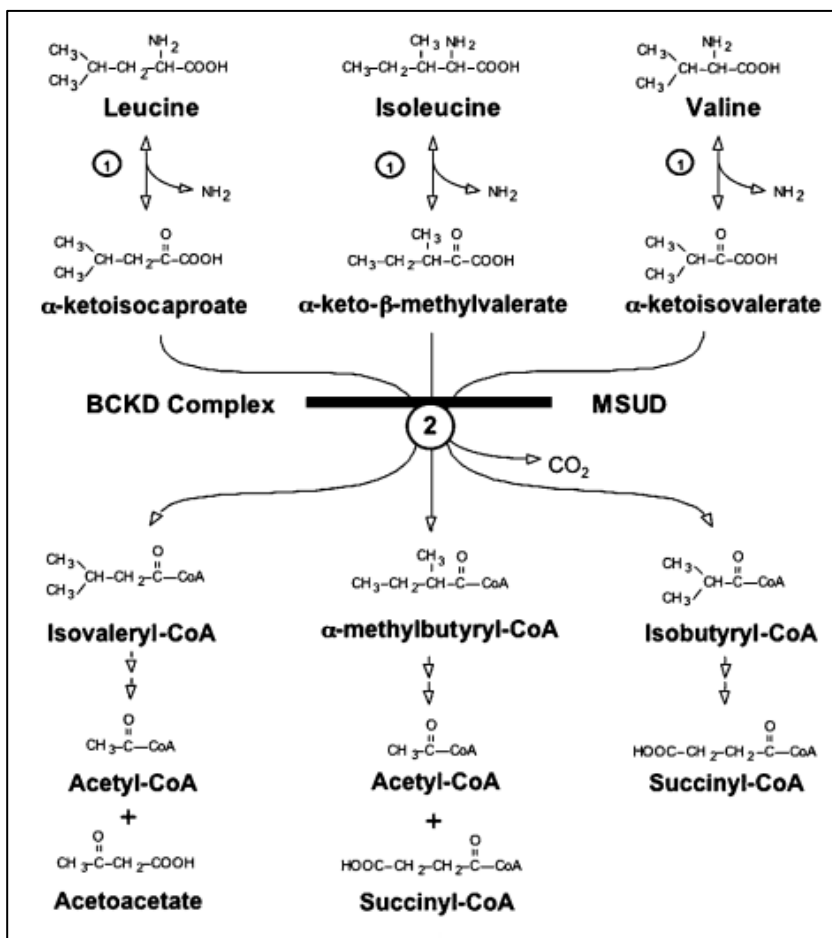


Figura 3 – Degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina e valina.

Fonte: CHUANG *et al.*, 2006.

Devido a deficiência desse complexo, há o acúmulo acentuado dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA, do inglês *branched-chain amino acid*) isoleucina, leucina, valina, os quais são tóxicos ao sistema nervoso central, e podem levar a danos cerebrais e morte. Sua incidência ao redor do mundo é estimada em 1:133,000 recém-nascidos (HERBER *et al.*, 2014; CELIK *et al.*, 2019).

Por ser uma doença decorrente ao bloqueio de um complexo enzimático, a DXB é dividida de acordo com as suas manifestações clínicas, podendo compreender em pelo menos 7 subtipos (Tabela 2) (JARDIM *et al.*, 1995)

Tabela 2 – Classificação das manifestações clínicas da doença da urina do xarope do bordo.

Fenótipo	Idade de início	Sintomas	Características bioquímicas
Clássico	Neonatal até o 1º ano de vida	Cetoacidose, convulsões, apnéia	Proteínas do BCKD presentes
Intermediário	Infância à vida adulta	Ataxia progressiva, RDPM, retardo do crescimento	Proteínas do BCKD presentes
Intermitente	Infância à vida adulta	Ataxia e cetoacidose intermitentes	Proteínas do BCKD presentes
Responsivo	Infância à vida adulta	Mais leve do que a forma clássica	Aumento da atividade do BCKD com o uso de tiamina
Deficiência de E1 beta	Neonatal	Iguais à forma clássica; morte precoce	Células GM 1654
Deficiência de E2	Neonatal	Apnéia, coma e cetoacidose	Ausência de E2 por imunoblot
Deficiência de E3	Neonatal	Hipotonia com lesão progressiva do SNC	Ausência de E3 por imunoprecipitação

RDPM: retardo do desenvolvimento psicomotor; BCKD: *branched-chain keto-acid dehydrogenase*; E1, E2, E3: componentes da BCKD.

Fonte: Adaptado de Jardim *et al.*, 1995.

O tratamento é feito através de uma dieta restrita com baixo conteúdo de BCAA, visando a redução das concentrações plasmáticas dos Aa tóxicos, principalmente da leucina, juntamente com a fórmula metabólica livre de BCAA enriquecida com vitaminas, minerais e outros Aa. Embora essa dieta restrita traga benefícios ao paciente, a restrição de proteína pode aumentar o risco de deficiências nutricionais (JARDIM *et al.*, 1995; HERBER *et al.*, 2014; SITTA *et al.*, 2014).

O transplante hepático é uma alternativa eficaz no controle das concentrações séricas de BCAA, pois proporciona melhores níveis de atividade enzimática, ocasionando assim, melhor qualidade de vida destes pacientes, possibilitando uma dieta menos restritiva. Além de diminuir as descompensações metabólicas o que evita a deterioração neurológica (CHUANG et al., 2006; CELIK et al., 2019).

2.2 TRANSPLANTE HEPÁTICO

As doenças metabólicas compreendem de 10 a 15% das indicações de transplante hepático (TXH) em crianças. Nas últimas três décadas, foram feitos importantes progressos em relação ao entendimento dessas doenças e novas terapias surgiram. As inovações cirúrgicas melhoraram os resultados referentes ao TXH, com uma taxa de sobrevivência do paciente excedendo a 80% após 10 anos de operação (DARWISH *et al.*, 2011).

Para doenças de origem hepática, principalmente com manifestações extra-hepáticas, o TXH tornou-se uma forma de tratamento aceito e pode ser considerado um meio de terapia gênica, tendo em vista que a descompensação metabólica pode resultar em danos graves aos órgãos, mesmo com o tratamento medicamentoso e dietoterápico. O sucesso do TXH para essas doenças complexas pode ser alcançado com estratégias específicas da doença do paciente por meio de uma abordagem multidisciplinar (MEYBURG, HOFFMANN, 2005; OISHI *et al.*, 2016).

O TXH se tornou uma modalidade terapêutica importante, podendo levar a cura parcial para diversos tipos de EIM, sendo eles: erros inatos do metabolismo dos aminoácidos, carboidratos e dos lipídeos além das desordens mitocondriais (KASAHARA, *et al.*, 2013). A Sociedade Pediátrica de Transplante Hepático (SPLIT – *Society of Pediatric Liver Transplantation*) registrou entre 1995 e 2008 um total de 446 pacientes transplantados com algum EIM. Dentre eles, a doença com maior indicação para TXH são as pertencentes ao grupo de desordens do ciclo da ureia, representando um total de 25,6% dos casos, seguidos por deficiência de alfa-1-antitripsina (19,7%), fibrose cística (10%), doença de Wilson (7,6%), TT1 (7,4%), DXB (6,5%), glicogenoses (5,2%) e outras desordens (17,2%) (OISHI *et al.*, 2016).

A Tabela 3 apresenta a lista das doenças metabólicas que podem se beneficiar ao se considerar o TXH. Já a Tabela 4 traz as indicações de TXH devido à doença hepática

para a população geral. O Ministério da Saúde Japonês, possui seu próprio sistema de indicação e pontuação de TXH específico para EIM – Tabela 5.

Tabela 3 – Categorias de doenças metabólicas ao se considerar o transplante de fígado.

	Doença hepática	Doença hepática não significativa
Deficiências exclusivas no fígado	Tirosinemia Tipo 1	Síndrome Crigler-Najjar
	Doença de Wilson	Glicogenose Tipo Ia
	Deficiência de alfa-1-antitripsina	Hiperoxalúria Primária Tipo 1
	Desordens do Ciclo da Ureia	Acidemia Metilmalônica
	Glicogenose Tipo I	Acidemia Propiônica
	Doença de Armazenamento de Éster de Colesterol	Hemofilia(s)
Deficiências extra-hepática	Glicogenose Tipo III e IV	Doença da Urina do Xarope do Bordo
	Fibrose Cística	Hipercolesterolemia Familiar

Adaptado de McKIERNAN, 2013.

Tabela 4 – Indicações de transplante de fígado para população geral devido à doença hepática.

Expectativa de vida < 18 meses
 Qualidade de vida inaceitável
 Insuficiência ou comprometimento do crescimento devido
 Comprometimento do neuro-desenvolvimento reversível
 Probabilidade de dano irreversível à algum órgão
 Risco de malignidade

Adaptado de McKIERNAN, 2013.

Tabela 5 – Sistema de pontuação para indicação de transplante de fígado para doenças metabólicas.

	Escore 5	Escore 3	Escore 1
Doença principal			
Doença específica do fígado	X		
Relato de caso anterior		X	
Eficácia do tratamento médico			
Descompensação metabólica a qual necessitou de hospitalização > 6 vezes/ano	X		
3-5 vezes/ano		X	
Descompensação metabólica que necessitou de cuidados na UTI > 2 vezes/ano	X		
Resposta/aderência extremamente pobre ao tratamento médico		X	
Má resposta/adesão ao tratamento médico			X
Qualidade de vida			
Nutrição enteral/frequência alimentar		X	
Comprometimento neurológico progressivo		X	
Status atual			
Boa interação social, deambulação completa, habilidades motoras grossas e finas parcialmente prejudicadas, uso da linguagem, desenvolvimento levemente atrasado, déficits de aprendizagem apenas modestos			X
Retardo do crescimento (altura <2.5 d. p.)			X
Teste laboratorial anormal contínuo (NH ₃ , lactato, função hepática, colesterol, glicose)		X	
<hr/>			
Escore	Transplante Hepático		
> 10	Indicação Absoluta		
10 > escore > 5	Indicação Relativa		
5 > escore > 3	Indicação com Cautela		
< 3	Contraindicação		

Adaptado de KASAHARA *et al.*, 2013.

Existem algumas técnicas de se realizar o TXH, sendo elas:

- **Transplante ortotópico de fígado:** realizado quando um enxerto hepático parcial ou total é implantado no lugar do fígado nativo (ROHDE & OSVALDT, 2018).
- **Transplante com uso de fígado inteiro:** necessita de um doador com tamanho similar ao do receptor. Devido ao pequeno número de doadores pediátricos e a grande parte dos receptores possuem peso inferior a 10kg, essa modalidade de TXH torna-se raro nessa população (ROHDE & OSVALDT, 2018).

- **Transplante com uso de fígado reduzido:** técnica utilizada para crianças com fígado de adultos, em que o fígado doador sofre uma hepatectomia (ROHDE & OSVALDT, 2018).
- **Transplante intervivos:** essa modalidade de TXH, feita com um doador vivo, oferece a possibilidade de realizar a cirurgia no melhor momento para o receptor, ou seja, antes que as complicações da doença de base tenham deteriorado o estado do paciente. O transplante intervivos tem como vantagem o uso de doador saudável, tempo de isquemia mínimo e realização de cirurgia eletiva (ROHDE & OSVALDT, 2018).
- **Transplante em dominó (Figura 4):** essa técnica de TXH envolve 3 cirurgias/equipes consecutivas e ao mesmo tempo: doador cadáver, doador DXB e receptor (Figura 4). Essa cirurgia é bastante comum em pacientes com DXB, tendo em vista que o fígado desses pacientes é normal tanto estruturalmente quanto funcionalmente. Sendo assim, o receptor não desenvolverá a doença devido ao metabolismo dos BCAAs em outros órgãos (RODA *et al.*, 2019; CELIK *et al.*, 2019).

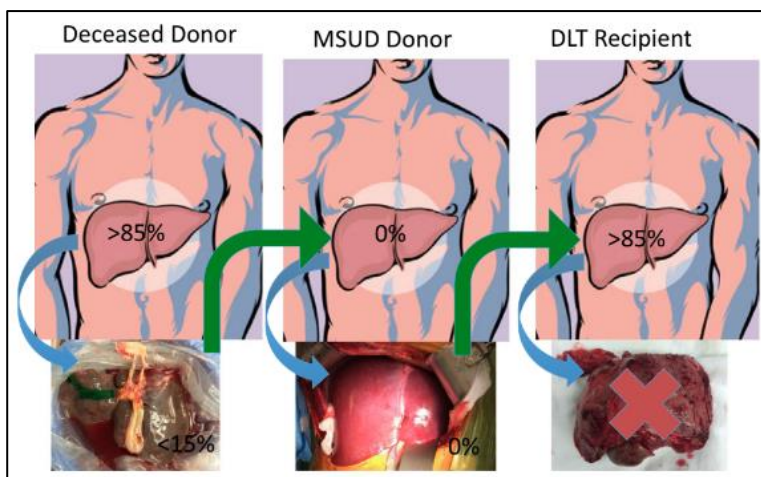


Figura 4 – Transplante hepático em dominó em pacientes com doença da urina do xarope do bordo.

Fonte: CELIK *et al.*, 2019.

3 QUESTÃO NORTEADORA

Os pacientes diagnosticados com TT1 e DXB melhoraram o estado nutricional – antropometria e exames laboratoriais – após o TXH?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional pré e pós-TXH de pacientes com EIM (TT1 e DXB) acompanhados pelo SGM/HCPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar dados antropométricos dos pacientes pré e pós 6 meses do TXH;
- b) Analisar parâmetros bioquímicos específicos de cada doença no pré e pós-TXH;
- c) Avaliar a relação entre a dieta no pré e pós-operatório e o estado nutricional.

5 ARTIGO – NUTRITIONAL ASSESSMENT PRE AND POST-LIVER TRANSPLANT IN PATIENTS WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM: Maple Syrup Urine Disease And Tyrosinemia Type 1

Artigo que será submetido à revista Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening.

Mariana Lima Scortegagna¹, Soraia Poloni², Lilia Farret Refosco², Patrícia Sauer², Ariane Nádia Backes³, Sandra Maria Gonçalves Vieira⁴, Carolina Fischinger Moura de Souza⁵, Ida Vanessa Doederlein Schwartz⁵

1. Integrated and Multiprofessional Residence, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
2. Nutrition and Dietetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Pediatric Liver Transplantation Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
4. Pediatric Gastroenterology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.
5. Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence:

Soraia Poloni

Nutrition and Dietetics Service

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre – RS, Brazil

Tel.: + 55 51 3359-8531

e-mail: spoloni@hcpa.edu.br

Abstract

The liver is essential in the body's vital functions, as it regulates several biochemical processes. Some metabolic disorders cause progressive liver injury, eventually leading to cirrhosis and liver failure. Liver transplantation (LT) is the treatment of choice when other therapeutic options are not adequate or do not yet prevent metabolic decompensation. This study aimed to evaluate the nutritional assessment of patients diagnosed with tyrosinemia type 1 (TT1) or maple syrup urine disease (MSUD) who had LT at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and who maintained nutritional monitoring after hospital discharge. Data were collected

from medical records, such as age, sex, clinical manifestations, reason for indicating LT, routine laboratory tests, food intake and prescription of the amount of metabolic formula (MF). From 2008 to 2020, 10 patients were included, with age at diagnosis ranging from 15 days to 10 years, ages at LT ranging from 11 months to 12 years, 7/10 received LT from a deceased donor. The indication for LT was hepatocellular carcinoma, cirrhosis and metabolic decompensation. Follow-up time ranged from 1 to 16 years. There was no significant change in nutritional assessment, nor improvement in biochemical tests. The use of MF was suspended, and diet changed to normal, however, because of the food selectivity, some patients needed alternative nutrition (tube feeding).

Keywords: inborn errors of metabolism; liver transplant; nutritional assessment

INTRODUCTION

The liver is essential in the body's vital functions, as it regulates several biochemical processes such as metabolism and distribution of nutrients; synthesis and secretion of biomolecules; storage of glucose in glycogen form; besides the clearance of ammonia, bilirubin, toxins and drug metabolites. Being at the center of anabolic and catabolic pathways, the liver is affected by many inborn errors of metabolism (IEM) [1].

Patients with IEM such as urea cycle disorders, organic acidemias, tyrosinemia type 1 (TT1) and maple syrup urine disease (MSUD) share two main clinical features: a) follow a strict diet and b) live with the permanent risk of metabolic crisis. Episodes of metabolic intoxication may occur in affected older infants or children who usually are controlled by nutritional management. These episodes often are caused by increased catabolism of endogenous protein that may be induced by intercurrent illness or by exercise, injury, surgery or fasting. During these episodes, development of cerebral edema can be fatal. Neurological function may deteriorate rapidly at any age because of metabolic intoxication provoked by common infections and injuries [2, 3].

Some metabolic disorders cause progressive liver injury, eventually leading to cirrhosis and liver failure, so liver transplantation (LT) becomes an alternative treatment when other therapeutic options are not adequate or do not yet prevent metabolic decompensation, as the procedure is a way to correct the enzyme deficiency [4].

Metabolic diseases are the second most common indication for LT in children, surpassed only by cholestatic liver diseases [5].

TT1 is an autosomal recessive metabolic disorder characterized by the deficiency of fumarylacetoacetate hydrolase, which is the last enzyme in the tyrosine catabolic pathway [6]. The accumulation of toxic metabolites such as fumarylacetoacetate, maleylacetoacetate and succinylacetone may cause a myriad of clinical problems including cirrhosis, hepatocellular carcinoma, neurologic crisis and renal tubulopathy, associated with rickets and growth failure [7].

MSUD is an IEM caused by branched-chain α -ketoacid dehydrogenase (BCKD) deficiency, resulting in the accumulation of the branched chain amino acids (BCAA): leucine (LEU), isoleucine (ILE) and valine (VAL), and their corresponding α -ketoacids (BCKA) [8], which are toxic to the central nervous system and may lead to brain damage e death [9].

Considering that the survival rate of transplanted children are positive comparable to children with non-metabolic diseases, approaching more than 90% after 5 years [5], this study aimed to evaluate the nutritional assessment of patients diagnosed with TT1 or MSUD who had LT at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and maintained nutritional monitoring after hospital discharge.

MATERIAL AND METHODS

This is an observational, longitudinal and retrospective study with patients diagnosed with TT1 and MSUD, transplanted by HCPA and who maintained outpatient follow-up with the Medical Genetics Service/HCPA (SGM/HCPA). Inclusion criteria were: transplant patients who had a clinical and biochemical diagnosis of TT1 and DXB, of both genders, without age group limitation and who underwent LT between 2008 and 2020 at the HCPA. Patients who dropped out of treatment or follow-up in the pre- or post-LT period were excluded.

The project was submitted and approved by the Ethics Research Committee of the HCPA (reference number 2020-0715; CAAE 42306620.8.0000.5327). Written informed consent was obtained from the patient's parents.

Study variables

Data were collected from medical records such as date of birth, city in which he was born and where he resides, age at diagnosis of IEM, clinical manifestations, reason for indicating LT, routine laboratory tests, food intake and prescription of the amount of metabolic formula (MF). Perioperative data were also collected, including: surgery date, patient's age at the TL, type of donor (deceased or alive), surgery time, postoperative complications and length of stay until hospital discharge. For the pre-LT assessment, data were collected on the day of the LT and 6 months after the surgical intervention.

Statistical analysis

Means, medians, standard deviation and interquartile range of data obtained were calculated. The data was analyzed with version 19.0 Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL). For comparison of continuous variables between groups and subgroups (pre and post-LT) non-parametric tests was used: Wilcoxon-Mann-Whitney U test (variables with asymmetric distribution). To compare the nutritional assessment before and after the operation, the Friedman test was used for three or more paired groups (variables with asymmetric distribution). *P* value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

From 2008 to 2020, ten patients (MSUD = 6 and TT1 = 4; 10 males and 10 females) were included in this study, with ages at LT ranging from 11 months to 12 years, 7/10 received LT from a deceased donor (whole or reduced graft). The indication for LT was hepatocellular carcinoma (HCC) (n = 3), cirrhosis (n = 1) and metabolic decompensation (n = 6). The hospital stay ranged from 26 to 171 days. Post-LT complications were: hepatic artery or vein thrombosis (n = 5), fever (n = 3), graft rejection (n = 2), cytomegalovirus reactivation (n = 2), intestinal obstruction (n = 1), biliary fistula (n = 1), cholangitis (n = 1), cholestasis (n = 1) and loss of renal function (n = 1), no patient died and 1 required retransplantation. Characterization of the patients included in the study is described at Table 1.

Table 1 – Summary of the patients included in the study.

Case	IEM	Sex	Age at Diagnosis	Age at LT	LT Indication	Type of Donor	Follow-up
1	TT1	F	1 y 2 mo	1 y 10 mo	HCC	Deceased	3 y 6 mo
2	TT1	M	1 y 6 mo	2 y 4 mo	Cirrhosis	Deceased	11 y 11 mo
3	TT1	M	10 y 4 mo	12 y 10 mo	HCC	Deceased	13 y 9 mo
4	TT1	M	9 mo	1 y 5 mo	HCC	Deceased	11 y 9 mo
5	MSUD	F	9 days	3 y 1 mo	MD	Deceased	2 y 11 mo
6	MSUD	F	15 days	2 y 5 mo	MD	LR	1 y 1 mo
7	MSUD	M	22 days	2 y 9 mo	MD	Deceased	4 y
8	MSUD	F	1 mo	1 y	MD	LR	1 y 1 mo
9	MSUD	F	1 mo	4 y 1 mo	MD	Deceased	2 y 8 mo
10	MSUD	M	1 mo	1 y 9 mo	MD	LR	7 y

IEM = Inborn Errors of Metabolism; LT = Liver Transplant; TT1 = Tyrosinemia Type 1; MSUD = Maple Syrup Urine Disease F = Female; M = Male; Y = Year; Mo = Months; HCC = Hepatocellular Carcinoma; MD = Metabolic Decompensation; LR = Living Related

Patients younger than 5 years (n = 9) were classified as obesity (n = 1), overweight (n = 2), risk for overweight (n = 4), risk for underweight (n = 1) and malnutrition (n = 1). Patients aged 5 to 19 years (n = 1) were classified as overweight before and after LT. Regarding the H/A classification, 7 patients had adequate height in pre-LT and 8 patients in post-LT, and 3 low H/A and 2 low H/A in pre- and post-LT respectively. The nutritional assessment pre and post-LT is shown in Table 2.

Table 2 – Nutritional assessment pre and post-liver transplant in patients with inborn errors of metabolism.

	Pre-LT	6 Months Post-LT	P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Z-score H/A	-1.33 ± 0.85	-1.33 ± 0.88	0.959
Z-score W/A	0.53 ± 1,73	0.07 (1.34)	0.314
Z-score W/H	0.82 ± 2.24	0.96 ± 1.84	0.515

ID	Nutritional Assessment	
	Pre-LT	6 Months Post-LT
1	Overweight	Overweight
2	Risk for overweight	Risk for overweight
3	Overweight	Overweight
4	Malnutrition	Risk for overweight
5	Risk for underweight	Malnutrition
6	Overweight	Overweight
7	Obesity	Obesity
8	Risk for overweight	Overweight
9	Risk for overweight	Risk for overweight
10	Risk for underweight	Eutrophic

LT = Liver Transplant; SD = Standard Deviation; H = Height; A = Age; W = Weight; $P \leq 0.05$ - Wilcoxon Test

All patients before LT were on a restricted diet and using MF according to their disease. Patients with TT1 before and after LT ate exclusively orally and only 1 patient did not use NTBC. Only 2 patients with MSUD were fed orally before LT and 2 patients required parenteral nutrition (NPT) immediately after LT. Table 3 shows the data regarding the feeding route and the prescription of natural protein before LT and total protein after LT for each patient included in the study. Natural protein is prescribed according to patient tolerance and control laboratory tests, and total protein is prescribed according to age.

Table 3 – Feeding route and prescription of pre-transplant natural protein and post-transplant total protein.

Case	IEM	Pre-LT		6 Months Post-LT	
		Via	Natural PTN*	Via	Total PTN*
1	TT1	OD	1.60	OD	3.93
2	TT1	OD	1.00	OD	1.60
3	TT1	OD	0.70	OD	2.00
4	TT1	OD	1.00	OD	2.50
5	MSUD	OD	0.80	TF	2.60
6	MSUD	GTT	0.30	GTT + OD	2.18
7	MSUD	GTT	0.38	GTT + OD	2.50
8	MSUD	OD	2.90	GTT + OD	2.72
9	MSUD	GTT	0.42	GTT + OD	3.74
10	MSUD	GTT	2.50	OD	1.50

IEM = Inborn Errors of Metabolism; LT = Liver Transplant; TT1 = Tyrosinemia Type 1; MSUD = Maple Syrup Urine Disease; PTN = Protein; OD = Oral Diet; TF = Tube Feeding; GTT = Gastrostomy

* Protein: grams/kilogram/day

The difference between TYR levels pre and post-LT for patients with TT1 was, respectively: 1) 310.5 and 88.7 $\mu\text{mol/L}$; 2) 274 and 93.84 $\mu\text{mol/L}$; 3) 63.1 and 60.72 $\mu\text{mol/L}$; 4) 27.6 and 143.52 $\mu\text{mol/L}$ (normal values, 24-115). The difference for LEU exams for patients with MSUD was: 5) 351.5 and 84.3 $\mu\text{mol/L}$; 6) 69 and 170.7 $\mu\text{mol/L}$; 7) 463.3 and 206.3 $\mu\text{mol/L}$; 8) 35 and 149.6 $\mu\text{mol/L}$; 9) 145.8 and 179.6 $\mu\text{mol/L}$; 10) 40.3 and 248.9 $\mu\text{mol/L}$ (normal values, 49-126). Except for 1 MSUD patient, there were no episodes of acute metabolic intoxication during follow-up. There was no significant difference between LYS (normal values, 48-2846 $\mu\text{mol/L}$), MET (normal values, 7-47.6 $\mu\text{mol/L}$) and ALB (normal values, 3.8-5.4 g/dL) levels. The mean and median pre and post-LT biochemical exams are described in Table 4.

Table 4 – Biochemical exams mean and median pre and post-liver transplant.

	Pre-LT levels	6 Months Post-LT levels	P value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Lysine	178.21 ± 85.01	90.63 ± 63.48	0.093
Methionine	90.27 ± 169.98	17.64 ± 12.97	0.074
Albumin	3.97 ± 0.93	4.06 ± 0.71	0.646

LT = Liver Transplant; $P \leq 0.05$; Albumin = g/dL; Amino acids = $\mu\text{mol/L}$; $P < 0.05$ – Wilcoxon Test

DISCUSSION

Anthropometric measurements are widely used in clinical research to assess the nutritional status of a population. The World Health Organization (WHO) developed growth curves that serve as a reference for child development. In 2006 and 2007 the curve for children aged 0 to 5 years and 5 to 19, respectively, was published [10].

The anthropometric data before and after LT showed no statistically significant difference. Only 1 patient (TT1) had a diagnosis of malnutrition before LT, the other 9 patients were at risk of underweight ($n = 5$), overweight ($n = 3$) and obesity ($n = 1$). Six patients maintained their nutritional status after LT, two patients showed improvement in nutritional status, one coming out of malnutrition and being classified for overweight risk and the other underweight for normal weight, two patients had a worsening in nutritional status after LT, being one risk of overweight and being classified as overweight and the other being classified as malnutrition. In the study by Arnon et al. [11], it was noted that children transplanted with IEM had better growth and weight rates when compared to those transplanted and without metabolic disease.

Considering that neurological damage in patients with IEM is relatively common and can cause difficulties in chewing, swallowing, dysphagia and anorexia, the use of feeding tubes is widely used to prevent malnutrition [12]. This finding corroborates the results found in the present study, in which 4/10 of patients with MSUD used gastrostomy before LT, a finding similar to other studies [11, 13], and due to the low acceptance of the oral route, it was necessary to maintain enteral nutrition for those patients. One MSUD patient had a diagnosis of dysphagia, but all 6 patients were followed up with a speech therapist before LT and maintained it after LT due to food selectivity, mainly related to the consumption of animal protein. It is to be expected that children who have been on extremely restricted diets from birth take time to introduce

new types of foods [13]. Food phobia, reluctance to eat new foods, and metabolic diseases have been related in recent years, however, in the literature there are few studies involving patients with TT1 and MSUD. In the study by Tonon et al. [14] with patients with phenylketonuria, it was noted that the patients had food phobia and that this behavior is also observed in adult patients. In the study by Evans et al. [12], patients with IEM (mean age 2.7 years) were evaluated for eating behavior. The main difficulties reported were inappetence, limited amount of food, meal time and vomiting. Furthermore, it was noted that children using enteral diets were more likely to have feeding difficulties compared to children who were exclusively orally fed.

The specific MF for each disease must be used to guarantee the protein needs, being prescribed from the diagnosis. Although MF is easy to include in patients' routine, it has an unpleasant taste and aroma to the taste and smell, making it difficult to consume it orally [15]. MF intolerance was not described by any patient in the study, after LT 9/10 patients discontinued use, the only patient who kept the prescription was due to new episodes of metabolic crisis and increased laboratory tests for LEU, VAL and ILE.

Liver transplantation is a viable alternative for patients diagnosed with MSUD and TT1, but in developing countries this practice can be hampered due to the lack of organ donation or family conditions such as, for example, living far from reference centers [16, 17]. After transplantation, it is extremely important to continue the treatment with the use of immunosuppressants, which prevent graft rejection, but can cause infections [13]. There is no consensus regarding the best age to transplant children. Studies by Elserafy et al. [13] and Expert et al. [18], patients were transplanted with a mean age of 6 years. In the present study, the age of patients was predominantly below 2 years. For patients with TT1 the indication for LT is due to a liver disease and to avoid HCC, whereas for patients with MSUD, even though the literature is still scarce, LT is recommended as soon as possible to avoid neurological complications caused by decompensation metabolic [19].

With the exception of one TT1 patient, control exams were within reference values after LT. Two patients had good metabolic control before LT with TYR levels within normal range. Although the use of NTBC in the treatment of TT1 decreases the development of HCC, this was the main indication for LT in this group. This relation was also found in the studies by Bahador et al. [6] and Karaca et al. [7]. There is currently no indication for the use of NTBC after LT due to the suspected risk of

tubulopathy [20], of the 4 patients included in the study, only 1 returned to the use of NTBC. Patients with MSUD had greater difficulty in metabolic control before LT. All patients were hospitalized for at least 1 month after LT and only 1 patient had a LEU value within the reference value after 6 months of surgery.

Albumin is one of the most used proteins in surgical practice, being established as an important risk marker [21]. Some guidelines recommend postponing surgery when the albumin level is low (< 3.5 g/dL), as it is associated with increased postoperative morbidity and mortality. It is important to emphasize that in the presence of infection, inflammation and liver dysfunction, the serum albumin concentration tends to decrease and, therefore, this protein cannot be considered a marker of malnutrition [22]. Hypoalbuminemia is observed in post-LT patients [23] and although it did not show a significant difference, the albumin tests, both pre and post-LT, were at levels considered normal (> 3.5 g/dL).

CONCLUSION

As already described in the literature, LT is an alternative for the treatment of metabolic diseases, such as TT1 and MSUD. As it is a major surgery, the nutritional status and laboratory tests must be adequate so that there are no complications in the postoperative period. Patients who underwent transplantation showed no significant change in nutritional assessment or improvement in biochemical exams, with the exception of ALB, MET and LYS. As expected, even with a free diet for their age, the patients maintained food selectivity, requiring alternative nutrition (gastrostomy) to reach the ideal protein-calorie intake.

The multidisciplinary team is a fundamental role after LT, considering the difficulty these patients have to introduce an unrestricted diet – whether for reasons of food phobia or dysphagia.

Acknowledgments

Programa de Residência Integrada e Multiprofissional em Saúde (RIMS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interests with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn errors of metabolism with hepatopathy: metabolism defects of galactose, fructose, and tyrosine. *Pediatric Clinics*. 2018; 65 (2): 337-352. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.008
2. Zeltner NA, Huemer M, Baumgartner MR, Landolt M. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism-a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014; 9(1): 159. DOI: 10.1186/s13023-014-0159-8
3. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 999-1008. DOI: 10.1542/peds.109.6.999
4. Sze YK, Dhawan A, Taylor RM, Bansal S, Mieli-Vergani G, Rela M, Heaton N. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: Experience at King's College Hospital. *Transplantation*. 2009; 87(1): 87-93. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bc0c4
5. Treem, WR. Liver transplantation for non-hepatotoxic inborn errors of metabolism. *Current Gastroenterology Reports*. 2006; 8(3): 215-223. DOI: 10.1007/s11894-006-0078-5
6. Bahador, AL, Dehghani SM, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Bahador M, Malekhosseini SA, Kazemi K, Salahi H. Liver transplantation for children with hepatocellular carcinoma and hereditary tyrosinemia type 1. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2015; 4: 329-332. DOI: 10.6002/ect/2013.0158

7. Karaca CA, Yilmaz C, Farajov R, Iakabadze Z, Aydogdu S, Kilic M. Live donor liver transplantation for type 1 tyrosinemia: an analysis of 15 patients. *Pediatric Transplantation*. 2019. DOI: 10.1111/petr.13498
8. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014; 112: 210-217. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006
9. Herber S, Schwartz IVD, Nalin T, Netto ACBO, Camelo Junior JS, Santos ML, Ribeiro EM, Schuler-Faccini L, De Souza, CFM. Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *Jornal de Pediatria*, 2015; 91(3): 292-298. DOI: 10.1016/j.jpmed.2014.08.010
10. Brito-Silva FK, Oliveira APP, Santana-da-Silva LC. Avaliação antropométrica de pacientes com suspeita de erros inatos do metabolismo. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2012; 12(3). DOI: 10.1590/S1519-38292012000300009
11. Arnon R, Kerkar N, Davis MK, Anand R, Yin W, González-Peralta RG, for the SPLIT Research Group. Liver transplantation in children with metabolic diseases: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Pediatric Transplantation*. 2010; 14(6): 796-805. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2010.01339.x
12. Evans S, Alroqaiba N, Daly A, Neville C, Davies P, MacDonald A. Feeding difficulties in children with inherited metabolic disorders: a pilot study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2012; 25(3): 209-216. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2012.01229.x
13. Elserafy N, Thompson S, Dalkeith T, Stormon M, Thomas G, Shun A, Sawyer J, Balasubramanian S, Bhattacharya K, Badawi N, Ellaway C. Liver transplantation in children with inborn errors of metabolism: 30 years experience in NSW, Australia. *JIMD Reports*. 2021. DOI: 10.1002/jmd2.12219
14. Tonon T, Martinez C, Poloni S, Nalin T, MacDonald A, Schwartz IVD. Food Neophobia in Patients With Phenylketonuria. *Journal Of Endocrinology And Metabolism*. 2019; 9(4): 108-112. DOI: 10.14740/jem58
15. Scortegagna ML, De Oliveira VR, Lobato CMD, Doneda D. Evaluation and acceptability of alternative food recipes for patients with phenylketonuria. *Journal of Food & Nutrition Research*, 2021: 60(2). ISSN: 1336-8672

16. Feier F, Schwartz IVD, Benkert AR, Neto JS, Miura I, Chapchap P, Da Fonseca EA, Vieira S, Zanotelli ML, Vairo FP, Camelo Jr JS, Margutti AVB, Mazariegos GV, Puffenberger EG, Strauss KA. Living related versus deceased donor liver transplantation for maple syrup urine disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016; 117(3): 336-343. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.01.005
17. Soares LSS, Brito ES, Magedanz L, França FA, Araújo WN, Galato D. Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020; 29: e2018512.
18. Perito ER, Rhee S, Roberts JP, Rosenthal P. Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic Acidemias: united network for organ sharing data for 2002-2012. *Liver Transplantation*. 2014; 20(1): 89-99. DOI: 10.1002/lt.23765
19. Roda KMO, Vicenzi R, Fonseca EA, Benavides M, Turine P, Afonso RC, Tonon T, Schwartz IVD, Miura IK, Pugliese R, Porta G, Chapchap P, Seda Neto J. Domino Liver Transplant in Maple Syrup Urine Disease: Technical Details of Cases in Which the First Surgery Involved a Living Donor. *Transplantation*. 2019; 103(3): 536-543. DOI: 10.1097/TP0000000000002300
20. Oishi K, Arnon R, Wassestein M, Diaz G. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatric transplantation*. 2016; 20 (6): 756-769. DOI: 10.1111/petr.12741
21. Rohde L, Osvaldt AB. Rotinas em Cirurgia Digestiva. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
22. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P & ASPEN Malnutrition Committee. The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper. *Nutrition in Clinical Practice*. 2021; 36(1): 22-28. DOI: 10.1002/ncp.10588
23. Hiroi K, Matsusaki T, Kaku R, Umeda Y, Yagi T, Morimatsu H. Postoperative course of serum albumin levels and organ dysfunction after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019; 51(8): 2750-2754. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.199

6 CONCLUSÃO

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Comparar dados antropométricos dos pacientes pré e pós-TXH: Não houve diferença significativa no estado nutricional antes e após o TXH. Apenas 1 paciente (TT1) apresentou diagnóstico de desnutrição antes do TXH, os outros 9 pacientes ficaram entre risco de baixo peso (n = 5), sobrepeso (n = 3) e obesidade (n = 1). Seis pacientes mantiveram o estado nutricional após o LT, dois pacientes apresentam melhora no estado nutricional, sendo um saindo da desnutrição e sendo classificado para risco de sobrepeso e outro de baixo peso para eutrofia, dois pacientes tiveram piora do estado nutricional após o LT, sendo um risco de sobrepeso e sendo classificado como sobrepeso e outro sendo classificado como desnutrição.

b) Analisar parâmetros bioquímicos específicos de cada doença no pré e pós-TXH: Não houve diferença significativa no exames bioquímicos, porém albumina, metionina e lisina mantiveram-se dentro dos valores de referência.

c) Avaliar a relação entre a dieta no pré e pós-operatório e o estado nutricional: Todos os pacientes estavam em uma dieta restritiva de acordo com o seu diagnóstico. Notou-se que muitos necessitavam de acompanhamento fonoaudiológico devido ao dano neurológico causado pela doença de base, a qual dificulta a mastigação e deglutição, tendo impacto diretamente no estado nutricional. Mesmo após o TXH essa complicação se manteve, e por isso, a alimentação via enteral foi necessária.

Dificuldades encontradas: Acesso aos dados de prontuários (internações, ambulatório, exames), principalmente de pacientes que transplantaram em 2010.

REFERÊNCIAS

BERSTEIN, L. E.; ROHR, F.; HELM, J. R. **Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases**. Springer International Publishing, 2015. DOI 10.1007/978-3-319-14621-8

CELIK, N.; BEAU, K.; SOLTYS, K.; SQUIRES, J. E.; VOCKLEY, J.; SHELLMER, D. A.; STRAUSS, K.; MCKIERNAN, P.; GANOZA, A.; SINDHI, R.; BOND, G.; MAZARIEGOS, G.; KHANNA, A. Technique and outcome of domino liver transplantation from patients with maple syrup urine disease: Expanding the donor pool for live donor liver transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 33, n. 11, p. e13721, 2019. DOI: 10.1111/ctr.13721

CHUANG, D. T.; CHUANG, J. L.; WYNN, R. M. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 1, p. 243S-249S, 2006. DOI: 10.1093/jn/136.1.243S

CLARKE, J. T. R. **A clinical guide to inherited metabolic diseases**. Cambridge University Press, p. 307, 2005.

DARWISH, A. A.; MCKIERNAN, P.; CHARDOT, C. Pediatric liver transplantation for metabolic disorders. Part 2: metabolic disorders with liver lesions. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 271-280, 2011. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.01.008

DEMIRBAS, D.; BRUCKER, W. J.; BERRY, G. T. Inborn errors of metabolism with hepatopathy: metabolism defects of galactose, fructose, and tyrosine. **Pediatric Clinics**, v. 65, n. 2, p. 337-352, 2018. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.008

EL-HATTAB, A. W. Inborn errors of metabolism. **Clinics in Perinatology**, v. 42, n. 2, p. 413-439, 2015. DOI: 10.1016/j.clp.2015.02.010

FERNANDES, J.; SAUDUBRAY, J-M.; VAN DER BERGHE, G.; WALTER, J. H. **Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment**. 5th ed., Heidelberg, Springer Science & Business Media, 2006.

FERREIRA, C. R.; RAHMAN, S.; KELLER, M.; ZSCHOCKE, J.; ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 44, n. 1, p. 164-177, 2021. DOI: 10.1002/jimd.12348

HERBER, S.; SCHWARTZ, I. V. D.; NALIN, T.; NETTO, A. C. B. O.; CAMELO JUNIOR, J. S.; SANTOS, M. L.; RIBEIRO, E. M.; SCHULER-FACCINI, L.; de SOUZA, C. F. M. Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 3, p. 292-298, 2015. DOI: 10.1016/j.jped.2014.08.010

JARDIM, L. B.; MARTINS, C. S.; PIRES, R. F.; SANSEVERINO, M. T.; REFOSCO, L. F.; VIEIRA, R. de C.; TROTTA, E. de A.; VARGAS, C.; NETO, E. C.; GIUGLIANI, R. Uma experiência terapêutica no manejo da doença da urina do xarope do bordo. **Jornal de pediatria**. vol. 71, n. 5 (1995), p. 279-284, 1995. DOI: 0021-7557/95/71-05/279

KASAHARA, M.; SAKAMOTO, S.; HORIKAWA, R.; KOJI, U.; SHINKAI, M.; TAKAHITO, Y.; TAGUCHI, T.; INOMATA, Y.; UEMOTO, S.; TATSUO, K.; KATO, S. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry. **Pediatric transplantation**, v. 18, n. 1, p. 6-15, 2014. DOI: 10.1111/ptr.12196

MARTINS, A. M.; FRANGIPANI, B. J.; MICHELETTI, C. Protocolo Brasileiro de Dietas: erros inatos do metabolismo. In: **Protocolo brasileiro de dietas: erros inatos do metabolismo**. São Paulo, p. 120-120, 2006.

MCKIERNAN, P. Liver transplantation and cell therapies for inborn errors of metabolism. **Journal of Inherited Metabolism Disease**, v. 36, p. 675-680, 2013. DOI: 10.1007/s10545-012-9581-z

MEYBURG, J.; HOFFMANN, G. F. Liver transplantation for inborn errors of metabolism. **Transplantation**, v. 80, n. 1S, p. S135-S137, 2005. DOI: 10.1097/01.tp.0000186905.10088.e5

NOLASCO, D. M. **Análise quantitativa de aminoácidos por HPLC em sangue e urina coletados em papel-filtro no período neonatal: validação de método, estabelecimento de valores de referência e aplicação prática em erros intatos do metabolismo**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 109, 2017.

OISHI, K.; ARNON, R.; WASSESTEIN, M.; DIAZ, G. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: considerations for indications, complications, and perioperative management. **Pediatric transplantation**, v. 20, n. 6, p. 756-769, 2016. DOI: 10.1111/ptr.12741

RAIMANN, E.; CORNEJO, V.; ARIAS, C.; CABELLO, J. F.; CASTRO, G.; FERNÁNDEZ, E.; DE LA PARRA, A. Evolución clínica de pacientes chilenos con tirosinemia tipo I tratados con 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanediona (NTBC). **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 140, n. 2, p. 169-175, 2012. DOI: 10.4067/S0034-98872012000200004

ROHDE, L.; OSVALDT, A. B. Rotinas em Cirurgia Digestiva. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

SAUDUBRAY, J-M.; GARCIA-CAZORLA, A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. **Pediatric Clinics**, v. 65, n. 2, p. 179-208, 2018. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.002

SCHWARTZ, I. V. D.; DE SOUZA, C. F. M.; GIUGLIANI, R. Tratamento de erros inatos do metabolismo. **Jornal de Pediatria**, v. 84, 2008. DOI: 10.1590/S0021-75572008000500003

SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A.; SLY, W.; VALLE, D.; CHILDS, B.; KINZLER, K.; VOGELSTEIN, B. **The metabolic and molecular bases of inherited disease**, 8th ed., New York, p. 1667-1724, 2001.

SZE, Y. K.; DHAWAN, A.; TAYLOR, R. M.; BANSAL, S.; MIELI-VERGANI, G.; RELA, M.; HEATON, N. Pediatric liver transplantation for metabolic liver disease: Experience at King's College Hospital. **Transplantation**, v. 87, n. 1, p. 87-93, 2009. DOI: 10.1097/TP.0b013e31818bc0c4

TANGUAY, R. M. **Hereditary Tyrosinemia: pathogenesis, screening and management**. Quebec, Springer, p. 247-247, 2017.

TREEM, W. R. Liver transplantation for non-hepatotoxic inborn errors of metabolism. **Current Gastroenterology Reports**, v. 8, n. 3, p. 215-223, 2006. DOI: 10.1007/s11894-006-0078-5

VAN VLIET K.; RODENBURG I.L.; VAN GINKEL, W. G.; LUBOUT, C. M. A.; WOLFFENBUTTEL, B. H. R.; van der KLAUW, M. M.; HEINER-FOKKEMA, M. R.; van SPRONSEN, F. J. Biomarkers of Micronutrients in Regular Follow-Up for Tyrosinemia Type 1 and Phenylketonuria Patients. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2011, 2019. DOI: 10.3390/nu11092011

VERNON, H. J. Inborn Errors of Metabolism: Advances in Diagnosis and Therapy. **JAMA pediatrics**, v. 169, n. 8, p. 778-782, 2015. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0754

WHO (World Health Organization). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, Switzerland, 1995 (Report n° 854).

ZELTNER, N. A.; HUEMER, M.; BAUMGARTNER, M. R.; LANDOLT, M. Quality of life, psychological adjustment, and adaptive functioning of patients with intoxication-type inborn errors of metabolism-a systematic review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, p. 159, 2014. DOI: 10.1186/s13023-014-0159-8

APÊNDICE A – Dados dos pacientes transplantados com erros inatos do metabolismo

FICHA DE DADOS

Dados do Paciente

Código de Identificação do Paciente:		Prontuário:
Cidade de nascimento:		Data de nascimento: / /
Cidade em que reside:	Sexo: (<input type="checkbox"/>) Feminino (<input type="checkbox"/>) Masculino	Idade ao diagnóstico:
Erro inato do metabolismo: (<input type="checkbox"/>) Tirosinemia Tipo I - TT1 (<input type="checkbox"/>) Doença da Urina do Xarope do Bordo - DXB		
Manifestações clínicas:		
Motivo da indicação do TXH:		

Dados da Cirurgia:

Data da cirurgia: / /	Idade do paciente:
Tipo de doador: (<input type="checkbox"/>) Falecido (<input type="checkbox"/>) Vivo	
Tempo de cirurgia:	
Complicações pós-operatórias:	
Tempo de internação:	

Dados Transplante Hepático

	PRÉ-TRANSPLANTE			PÓS-TRANSPLANTE			
	6 meses	3 meses	Dia do TXH	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano
Idade (anos e meses)							
Peso (kg)							
Estatura (cm)							
IMC (kg/m²)							
Escore-z* (IMC/I)							
Escore-z* (E/I)							
Diagnóstico Nutricional							

TXH = Transplante Hepático; IMC/I = Índice de Massa Muscular-para-Idade.

* Escore-z será utilizado para classificar pacientes menores de 18 anos.

Exames Bioquímicos

	PRÉ-TRANSPLANTE			PÓS-TRANSPLANTE			
	6 meses pré-txh	3 meses pré-txh	Dia do txh	1 mês pós-txh	3 meses pós-txh	6 meses pós-txh	1 ano pós-txh
Glicina							
Alanina							
Leucina							
Valina							
Isoleucina							
Prolina							
Fenilalanina							
Serina							
Treonina							
Cisteina							
Tirosina							
Asparagina							
Glutamina							
Aspartato							
Glutamato							
Arginina							

	PRÉ-TRANSPLANTE			PÓS-TRANSPLANTE			
	6 meses pré-txh	3 meses pré-txh	Dia do txh	1 mês pós-txh	3 meses pós-txh	6 meses pós-txh	1 ano pós-txh
Lisina							
Histidina							
Triptofano							
Metionina							
Vitamina D							
Albumina							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Eritrócitos							
Colesterol Total							
Colesterol LDL							
Colesterol HDL							
TGO							
TGP							

TXH = Transplante Hepático; TGO = transaminase glutâmico-oxacética; TGP = transaminase glutâmico-pirúvica.

Os exames serão preenchidos de acordo com as respectivas unidades.

Registro do Consumo Alimentar e Prescrição de Fórmula Metabólica

	PRÉ-TRANSPLANTE			PÓS-TRANSPLANTE			
	6 meses	3 meses	Dia do TXH	1 mês	3 meses	6 meses	1 ano
Fórmula Metabólica Prescrita (g/dia)							
Proteína total prescrita (g/kg/dia)							
Inquérito Alimentar							
Valor Energético Total (kcal/kg/dia)							
Proteína natural (g/dia)							
Proteína total (g/kg/dia)							

TXH = Transplante Hepático.

APÊNDICE B – Roteiro de ligação telefônica com os pais ou responsáveis

ROTEIRO DE LIGAÇÃO TELEFÔNICA

Nº do projeto GPPG ou CAAE 2020-0715

Bom dia/Boa tarde, o meu nome é Mariana Lima Scortegagna, sou pesquisador do projeto que está sendo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre “AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO”.

Poderia falar com o Sr/Sr^a [mãe, pai ou responsável]?

O Objetivo do projeto é avaliar os dados antropométricos, como por exemplo, peso, altura, índice de massa corporal, exames de sangue de rotina, consumo alimentar e utilização da fórmula metabólica antes e depois do transplante de fígado. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Estou ligando para convidar o seu filho(a) a participar desta pesquisa, pois verificamos que ele(a) realizou transplante de fígado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que mantém vínculo com o ambulatório de erros inatos do metabolismo.

Ressaltamos que caso não tenha interesse em participar, isto não interfere em nada no seu atendimento ou em consultas e exames já agendados.

Se estiver de acordo, perguntar em qual contato de preferência gostaria de receber o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido do projeto, onde constam as informações detalhadas.

Contato para envio do TCLE (e-mail/Whatsapp/mensagem):

Você autoriza a participação do seu filho(a): Sim
 Não

Em caso de concordância aplicar o instrumento.

Se não aceitar, agradecer pelo tempo e atenção.

Perguntar se a pessoa possui mais alguma dúvida e ressaltar que os contatos dos pesquisadores e do CEP estão no Termo enviado.

Pesquisador responsável: Dr^a Soraia Poloni

Contato disponibilizado: (51) 3359-8531

Dados a serem preenchidos pelo pesquisador depois da ligação:

Participante: _____

Dia da ligação: ____/____/____

Hora da ligação: ____:____

Gravação da ligação: () Sim () Não

Pesquisador que realizou a ligação: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Nº do projeto GPPG ou CAAE 2020-0715****Título do Projeto: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE
HEPÁTICO EM PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO**

O paciente pelo qual você é responsável está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corporal), exames de sangue de rotina, consumo alimentar e utilização da fórmula metabólica antes e depois do transplante de fígado. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar a participação na pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário do paciente e consultar as seguintes informações: data de nascimento, diagnóstico de erro inato do metabolismo, exames de sangue e informações referente cirurgia de transplante de fígado.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são mínimos e estão relacionados com a perda de privacidade. Portanto, os dados obtidos serão utilizados exclusivamente para a execução da pesquisa e os resultados serão divulgados sem a identificação dos participantes do estudo.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são relacionados à contribuição para o aumento do conhecimento sobre o assunto do estudo, podendo beneficiar futuros pacientes.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar, ou ainda, desistir da participação e retirar sua autorização, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a pessoa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome ou da pessoa pela qual você é responsável não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr^a. Soraia Poloni, pelo telefone (51) 3359-8531 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 3359-7640, e-mail cep@hcpa.edu.br ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Este Termo foi enviado aos participantes por meio eletrônico. Os pesquisadores armazenarão registro eletrônico (arquivo, imagem ou áudio) da concordância em participar do estudo.

Sugere-se que os participantes armazenem este arquivo eletrônico (salvar imagem ou arquivo em PDF) ou ainda imprimam este Termo.

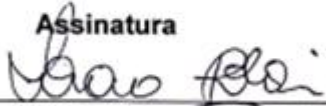
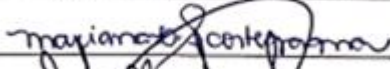
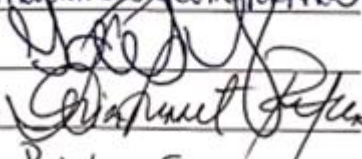
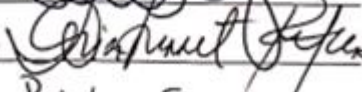
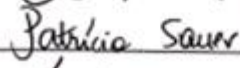
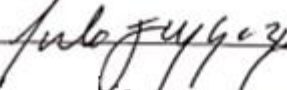
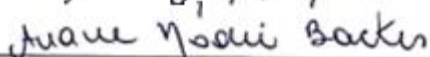
ANEXO A – Declaração de Conhecimento e Cumprimento da Lei Geral de Proteção de Dados para Pesquisas Avaliadas pelo CEP HCPA

DECLARAÇÃO DE CONHECIMENTO E CUMPRIMENTO DA LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS PARA PESQUISAS AVALIADAS PELO CEP HCPA

Título: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO

Os pesquisadores declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que serão utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Declaram estar cientes que o acesso e o tratamento dos dados deverão ocorrer de acordo com o descrito na versão do projeto aprovado pelo CEP HCPA.

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
Soraia Poloni	
Mariana Lima Scortegagna	
Ida Vanessa Doederlein Schwartz	
Lilia Farret Refosco	
Patrícia Sauer	
Carolina Fischinger Moura Souza	
Ariane Nádia Backes	

ANEXO B – Parecer da comissão científica e comissão de pesquisa e ética em saúde do HCPA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Projeto

2020/0715

Pesquisadores:

SORAIA POLONI

LILIA FARRET REFOSCO

PATRICIA SAUER

Ariane Nadia Backes

MARIANA LIMA SCORTEGAGNA

IDA VANESSA DOEDERLEIN
SCHWARTZ

CAROLINA FISCHINGER MOURA
DE SOUZA

Número de Participantes: 8

Título: AVALIAÇÃO NUTRICIONAL PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM ERROS INATOS DO METABOLISMO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG).

09/02/2021



Assinado digitalmente por:
PATRICIA AGOSTIN PROLLA

Grupo de Pesquisa e Pós-graduação
17/03/2021 08:09:00

<https://www.hcpa.ufrgs.br/portal/informacao/comite-etico-em-pesquisa>

