

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Júlia Girardi

**Perfil de aminoácidos de um paciente com Doença da Urina do Xarope de
Bordo antes e após transplante hepático: Relato de caso**

Porto Alegre, junho de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Perfil de aminoácidos de um paciente com Doença da Urina do Xarope de
Bordo antes e após transplante: Relato de caso**

Júlia Girardi

Trabalho de Conclusão de curso
a ser apresentado como requisito para obtenção do título
de farmacêutica pelo Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientadora: Profa.Dra. Carmen Regla Vargas

Co-orientadora: Dra. Marion Deon

Porto Alegre, junho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA) que possibilitaram a realização deste trabalho.

Ao paciente e seus familiares, bem como médicos do SGM/HCPA.

Às minhas orientadoras, Profa. Dra. Carmen Regla Vargas e Dra. Marion Deon que me acompanharam durante a elaboração deste trabalho, prestando todo auxílio necessário, e além disso são exemplos de excelentes profissionais. Obrigada por toda paciência, atenção e aprendizado.

Às minhas amigas, certamente esta trajetória não seria a mesma sem vocês.

Ao meu namorado, Matheus, por ter estado sempre presente durante esses últimos anos, participando de cada momento ao meu lado, por ter estudado comigo, me acalmado e me incentivado em diversos momentos em que pensei que não conseguiria. Por todo companheirismo e apoio.

À minha família, em especial a meu irmão Felipe e minha avó, que são pessoas muito especiais para mim, e sempre estiveram ao meu lado.

Aos meus pais, que me acompanharam durante toda a minha vida, por todos os ensinamentos, conselhos, paciência, atenção e dedicação. Por me apoiarem em qualquer circunstância e sempre me mostrarem o melhor caminho a seguir. Sem vocês nada disso teria sido possível.

À Deus, pela vida, por ter tantas pessoas especiais ao meu redor, e pela oportunidade de estar realizando este sonho ao lado delas.

APRESENTAÇÃO

O Trabalho de Conclusão de Curso foi elaborado em forma de relato de caso segundo as normas para autores (em anexo) da revista *Clinical and Biomedical Research* (CBR), anteriormente “Revista HCPA”, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
INTRODUÇÃO	9
RELATO DE CASO	13
DISCUSSÃO	16
REFERÊNCIAS	19
Tabela 1.....	22
Figura 1.....	23
Figura 2.....	24
ANEXO	25

PERFIL DE AMINOÁCIDOS DE UM PACIENTE COM DOENÇA DA URINA DO XAROPE DE BORDO ANTES E APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO: RELATO DE CASO

Título em inglês: Amino acids profile of a patient with maple syrup urine disease before and after liver transplant: case report.

Título reduzido: Relato de caso: transplante hepático e o perfil de aminoácidos na Leucinose.

Autores: Júlia Girardi¹, Marion Deon², Carmen Regla Vargas^{1,2*}

¹ Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

***Endereço de correspondência:**

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: crvargas@hcpa.edu.br (Prof^a. Dr^a. Carmen Regla Vargas)

RESUMO

A Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD, do inglês “maple syrup urine disease”) é uma aminoacidopatia hereditária caracterizada por um odor adocicado de xarope de bordo na urina. Trata-se de um distúrbio metabólico autossômico recessivo causado por mutações no complexo da α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada. Os pacientes com MSUD têm aumento de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) no plasma e de α -cetoácidos de cadeia ramificada na urina. Esta doença é considerada uma das doenças genéticas mais graves do metabolismo de aminoácidos. O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente com MSUD submetido ao transplante hepático, avaliando o perfil de aminoácidos de cadeia ramificada antes e após o transplante. Os resultados demonstraram que os altos níveis de AACR do paciente foram significativamente reduzidos pós transplante, não tendo mais o mesmo apresentado descompensações metabólicas. Assim, pode-se sugerir a relevância da indicação do transplante hepático para pacientes MSUD.

Palavras-chave: MSUD, transplante hepático, leucina, isoleucina, valina

ABSTRACT

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) is an inherited amino acid disease characterized by an odor of maple syrup in the urine. It is an autosomal recessive metabolic disorder caused by mutations in the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase. Patients with this disorder present increased branched chain amino acid numbers (AACR) in the plasma and α -ketoacids of branched cells in the urine. This disease is one of the most severe genetic diseases of amino acid metabolism. The objective of this study was to report the case of a patient with MSUD undergoing liver transplantation, evaluating the amino acid profile of the branched chain before and after transplantation. The results showed that the patient's high levels of AACR were significantly reduced post-transplantation, with the patient no longer having metabolic decompensations. Thus, it is possible to suggest the relevance of the indication of liver transplant for MSUD patients.

Keywords: MSUD, liver transplant, leucine, isoleucine, valine

INTRODUÇÃO

A Doença da Urina do Xarope de Bordo (MSUD, do inglês “maple syrup urine disease”), também conhecida como leucinose, é um distúrbio metabólico autossômico recessivo causado por mutações no complexo da α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (BCKDH, do inglês “branched chain keto acid dehydrogenase”)^{1,2}. Este complexo enzimático catalisa uma descarboxilação oxidativa irreversível de α -cetoácidos de cadeia ramificada (CACR): α -cetoisocaproato, α -ceto- β -metilvalerato e α -cetoisovalerato. A deficiência enzimática resulta no acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, isoleucina e valina e de seus α -cetoácidos correspondentes, nos tecidos e no plasma². Dentre as principais características clínicas apresentadas pelos pacientes com MSUD podemos citar encefalopatia, odor adocicado na urina, convulsões, apneia, cetoacidose, coma, ataxia, hipoglicemia e atraso psicomotor, bem como hipomielinização e desmielinização, evidenciada por exames de ressonância magnética do sistema nervoso central^{2,3}.

Os pacientes com MSUD podem ser divididos em cinco fenótipos clínicos e bioquímicos: clássico, intermediário, intermitente, responsivo à tiamina e diidrolipol desidrogenase (E3) – deficiente. A forma clássica é considerada a forma mais grave e mais comum desta doença (75-80% dos casos), que é caracterizada pela encefalopatia neonatal, e por apresentar menor atividade enzimática (0-2%). Os níveis dos aminoácidos, particularmente a leucina, se encontram muito elevados no sangue, no líquido e na urina⁴. Os recém-nascidos afetados parecem normais ao nascimento, mas apresentam sinais e sintomas inespecíficos, como vômitos, letargia, irritabilidade e falta de ar na primeira semana de vida. Sem tratamento, há deterioração neurológica progressiva levando à morte⁵.

A MSUD possui uma incidência global de 1:185.000 nascidos vivos. Porém, em algumas comunidades menonitas e holandesas na Pensilvânia, Estados Unidos, a taxa pode chegar em até 1 a cada 200 nascidos vivos^{3,4}. No Brasil, não existem dados sobre a prevalência desta doença e estima-se que se tenha uma incidência média de 1:100.000 nascidos vivos³. O diagnóstico é realizado baseado na suspeita clínica e confirmado, bioquimicamente, pela dosagem dos níveis de leucina, isoleucina e valina no sangue por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), e os correspondentes CACRs na urina por cromatografia gasosa (CG). Além disso, o diagnóstico precoce, antes das duas primeiras semanas de vida, é essencial para manter os pacientes sob controle metabólico durante uma crise e para prevenir danos cerebrais irreversíveis⁶. Por isso, a triagem neonatal para MSUD está incluída atualmente nos programas da Newborn Screening nos Estados Unidos da América, cinco províncias canadenses, vinte e dois países europeus, dois países da América Latina (Costa Rica e Uruguai) e oito países na região da Ásia-Pacífico. O uso da espectrometria de massas na triagem neonatal facilita o diagnóstico precoce e a intervenção médica em pacientes com MSUD, melhorando assim os resultados clínicos nos indivíduos afetados⁷. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal instituído em 2001 não inclui o rastreio para MSUD³.

O tratamento para esta doença deve ser implementado imediatamente após o diagnóstico. Na fase aguda, o tratamento consiste na rápida redução plasmática dos AACR, principalmente, a leucina através da perfusão com alto teor de glicose para estimular a secreção de insulina e suprimir o catabolismo proteico^{3,4}. Caso seja necessário, a diálise peritoneal e a hemodiálise são alternativas rápidas para reduzir os níveis plasmáticos destes metabólitos tóxicos^{3,4,5}. Na fase de manutenção, o tratamento consiste em uma dieta hipercalórica e hipoproteica, por meio da

administração de uma fórmula semissintética contendo aminoácidos essenciais, exceto aqueles acumulados na MSUD, com um acréscimo de vitaminas e minerais⁶.

Entretanto, apesar do progresso no tratamento nutricional e médico, poucos pacientes respondem adequadamente ao tratamento, e o comprometimento neurológico ainda pode ocorrer⁹. Assim, o transplante hepático com o objetivo de alcançar a cura metabólica tornou-se uma opção de tratamento alternativa para esta doença. Apesar de o fígado ser responsável por somente 9-13% da produção total de BCKDH do organismo, o transplante provou ser suficiente para corrigir o metabolismo do AACR em pacientes com MSUD, tornando-se uma opção terapêutica para estes pacientes^{8,9,10,11}.

Sendo a MSUD uma doença hepática metabólica com grande potencial para o transplante hepático em dominó, ele tem sido uma estratégia para aumentar o suprimento de órgãos doados em casos de erros inatos do metabolismo, e vem sendo um tratamento muito bem-sucedido para pacientes com MSUD. O conceito de transplante dominó surgiu no início de 1990, quando alguns grupos começaram a estudar a possibilidade de usar o transplante de fígado para curar diferentes erros inatos do metabolismo. A escassez de fígados disponíveis para transplante tem estimulado o desenvolvimento de estratégias para aumentar a oferta de órgãos de doadores. Muitas das enzimas metabólicas que são deficientes nessas condições hereditárias são expressas no fígado e, portanto, o transplante de um fígado contendo a atividade enzimática ausente pode curar muitas dessas doenças. Pacientes com estas doenças metabólicas necessitam de um transplante de fígado, mas seus próprios fígados podem ser usados como um enxerto dominó. Esta é uma estratégia inovadora, na qual um grupo de receptores de transplante hepático pode doar seus fígados nativos para uso como enxertos de fígado em outros pacientes. Várias

doenças metabólicas hereditárias, como a MSUD são causadas pela produção excessiva ou deficiente de proteínas no fígado, e essas condições podem ser curadas através do transplante hepático. Embora os fígados de doadores do transplante dominó eventualmente tenham causado alguma doença nos seus portadores, estes são estruturalmente e funcionalmente normais¹¹.

O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de um paciente com MSUD submetido ao transplante hepático, avaliando o perfil de aminoácidos de cadeia ramificada antes e após o transplante.

RELATO DE CASO

O paciente do sexo masculino, filho de pais consanguíneos (primos em 1º grau), nascido em 04 de março de 2013, procedente do interior do estado do Rio Grande do Sul, foi admitido na Santa Casa de Alegrete, sob internação em UTI neonatal, tendo apresentado regressão neurológica, cetonúria e coma desde os 14 dias de vida. O exame de neuroimagem apresentava hipodensidade na região do tronco cerebral e cerebelo e hipodensidade de encéfalo. Foi diagnosticado com MSUD aos 21 dias de vida, no dia 25 de março de 2013 através da Rede EIM Brasil do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM/HCPA). O paciente recebeu o diagnóstico a partir da dosagem de aminoácidos no plasma por HPLC e da análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa, realizados no SGM/HCPA¹². Foi observado um aumento dos níveis dos aminoácidos valina (863µmol/L VR: 86-190µmol/L), leucina (2130,6µmol/L VR: 48-160µmol/L) e isoleucina (701,1µmol/L VR: 26-91µmol/L) no plasma do paciente. Ainda, foi detectado na urina do bebê um aumento acentuado das concentrações dos ácidos 2-hidroxi-isovalérico, 2-ceto-isovalérico, 2-hidroxi-3-metil-valérico, 2-ceto-3-metil-valérico, 2-ceto-isocaproico e 2-ceto-glutárico.

Posteriormente, o paciente foi encaminhado para o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde iniciou um acompanhamento clínico e laboratorial, bem como tratamento para MSUD a partir de 3 de abril de 2013 (Figura 1). Ele deu entrada na internação pediátrica, permanecendo internado por 60 dias. Durante a internação, ele estava em tratamento sem suplementação de valina, leucina e isoleucina recebendo 0,7g/kg de proteína/dia no primeiro trimestre e 2g/kg de proteína/dia no seguimento, com fórmula metabólica para MSUD.

Sua primeira consulta ambulatorial (pós internação) foi em 28 de junho de 2013, apresentando crises convulsivas, quando passou a fazer uso de fenobarbital 12 gotas 12/12h, valina 50 mg 1 cp, tiamina 100 mg 1 cp 8/8h e isoleucina 50 mg 1 cp., uma vez que seus níveis de valina e isoleucina estavam baixos. Após esse período, passou por diversas consultas, internações recorrentes e dosagens de aminoácidos. Em outubro, o paciente foi acometido por bronquiolite, que levou a uma descompensação metabólica, o que resultou em uma internação (Figura 1). Novamente, em novembro apresentou outra descompensação metabólica, necessitando de uma nova internação para tratamento e estabilidade dos níveis dos aminoácidos (Figura 1). Durante o ano de 2014, o paciente continuou em acompanhamento, apresentando nova descompensação metabólica no mês de abril, o que resultou em mais uma internação (Figura 1). Além disso, durante este mesmo ano, foi iniciada a avaliação para preenchimento de critérios clínicos para o transplante hepático por parte do paciente. Após a avaliação destes parâmetros, foi iniciado a preparação para o transplante.

Durante todo o período anterior ao transplante, o paciente seguiu uma restrição dietética, que consistiu em uma dieta restrita em proteínas suplementada com uma fórmula semissintética de aminoácidos essenciais (exceto leucina, isoleucina e valina), vitaminas e minerais. A dieta continha as seguintes quantidades de leucina (antes de 12 meses de idade: 40-80 mg kg⁻¹ dia⁻¹; após 1 ano de idade: 275-535 mg dia⁻¹), isoleucina (antes dos 12 meses de idade: 20-50 mg kg⁻¹ dia⁻¹; após 1 ano de idade: 165-325 mg dia⁻¹) e valina (antes dos 12 meses de idade: 20-60 mg kg⁻¹ dia⁻¹; após 1 ano de idade: 190-375 mg dia⁻¹).

O transplante hepático, ocorrido em 15 de dezembro de 2014, tendo o pai como doador, necessitou de um período de internação de 60 dias. Houve mais algumas

internações em decorrências de procedimentos adjuvantes a cirurgia de transplante, perfazendo um total de 4 meses de internação, após o qual foi suspensa a restrição proteica.

Com a realização do transplante, foi possível observar uma melhora nos níveis de AACR, uma vez que os níveis plasmáticos médios de leucina, isoleucina e valina apresentaram-se significativamente menores do que antes do transplante no paciente estudado (Figura 1). Ainda, foi observada uma redução significativa dos níveis plasmáticos de ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, glutamina, tirosina e fenilalanina (Tabela 1).

As análises foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão e a comparação entre as médias foi analisada pelo teste *t* de Student para amostras pareadas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil, e registrado sob o número 2014-0191. Os pais do paciente foram informados deste trabalho e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética.

DISCUSSÃO

A MSUD é uma aminoacidopatia hereditária caracterizada por um odor de xarope de bordo na urina. Os pacientes com esse distúrbio têm aumento de α -cetoácidos de cadeia ramificada na urina, e de AACR no plasma. Esta doença é considerada uma das doenças genéticas mais graves do metabolismo de aminoácidos², onde uma descompensação metabólica aguda pode se desenvolver rapidamente em qualquer idade. Esses episódios estão associados a encefalopatia e edema cerebral e podem culminar em acidente vascular cerebral ou morte súbita⁸.

Durante o período anterior ao transplante hepático, o paciente foi acometido por diversos episódios de infecções que culminaram em internações e descompensação metabólica elevando os níveis dos AA (leucina, isoleucina e valina) como pode ser observado na figura 1.

Em alguns momentos, o paciente apresentou níveis de leucina superiores a $1.000\mu\text{mol/L}$, que são concentrações consideradas críticas, uma vez que podem produzir danos de difícil tratamento ou até mesmo levar a óbito. O manejo terapêutico não se mostrou eficiente quanto a diminuição da leucina para níveis abaixo de $300\mu\text{mol/L}$, valor alvo no tratamento, uma vez que apenas poucas dosagens de leucina antes do transplante hepático atingiram estes níveis¹⁴.

A terapia padrão para pacientes com MSUD é uma dieta com restrição proteica. Entretanto, mesmo realizando este regime alimentar rigoroso, podem ocorrer crises metabólicas agudas, principalmente devido a infecções, que podem resultar em danos neurológicos e até a morte¹. Porém, se o diagnóstico e o manejo dietético forem precoces, podem proporcionar um bom resultado aos bebês afetados. Além disso, o tratamento tardio está associado ao retardo mental irreversível⁵.

Apesar de rigoroso monitoramento laboratorial, é impossível evitar distúrbios crônicos nos perfis de aminoácidos e α -cetoácidos plasmáticos, que podem resultar em distúrbios estruturais e funcionais do cérebro. Sintomas como déficit de atenção, impulsividade e hiperatividade são comuns em crianças, e a doença mental ocorre principalmente em pacientes adolescentes e adultos com a doença⁸.

A partir do momento em que o paciente se enquadrou nos requisitos necessários para candidatar-se ao transplante de fígado, começou uma avaliação multiprofissional por parte de uma equipe formada por geneticistas clínicos, bioquímicos, nutricionistas, intensivistas pediátricos, corpo cirúrgico, enfermagem e serviço social.

A enzima BCKAD é expressa e metabolicamente ativa no fígado, músculo, coração, cérebro e outros tecidos. A eficácia do transplante hepático ortotópico para MSUD indica que a introdução de cerca de 10% da enzima BCKDH normal em todo o corpo é suficiente para manter a homeostase dos aminoácidos periféricos frente à ingestão irrestrita de proteínas. As figuras 2A, 2B e 2C mostram que o transplante de fígado impede os níveis elevados de AACR, o que confere proteção aos pacientes de alterações significativas de aminoácidos, o que é essencial para otimizar o desenvolvimento físico e neurológico⁸.

Os aminoácidos leucina, isoleucina e valina se mantiveram dentro dos valores de referência após o transplante hepático, com exceção de um momento em que o paciente foi acometido de uma gastroenterite aguda, o que ocasionou um desequilíbrio no perfil dos aminoácidos. Entretanto, ainda assim os níveis de leucina (519 μ mol/L) se mantiveram em níveis pouco acima do recomendado. Além disso, o paciente não teve descompensação metabólica pós-transplante, apresentando boa resposta na sua evolução clínica. Strauss e colaboradores (2006) demonstraram

também boa evolução clínica em pacientes MSUD após transplante hepático⁸. Atualmente, o paciente estudado tem 6 anos e permanece em acompanhamento pelo SGM/HCPA, retornando para avaliações ambulatoriais e não apresentando descompensação metabólica.

Os dados apresentados mostram que o transplante hepático promove diminuição dos AACR e diminuição das crises metabólicas. O prognóstico dos pacientes MSUD submetidos a transplantes hepáticos tem se mostrado cada vez mais promissor, uma vez que o transplante corrige os níveis de AACR, elimina as crises metabólicas e permite a liberação de dietas restritivas, promovendo melhoras na qualidade de vida do paciente. Ainda, o transplante hepático, quando realizado mais cedo, provavelmente possa conferir um benefício cognitivo mais duradouro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Ao paciente e seus familiares, bem como aos médicos do SGM/HCPA.

REFERÊNCIAS

1. Herden U, Li J, Fischer L, Brinkert F, Blohm M, Santer R, Nashan B, Grabhorn E. The first case of domino-split-liver transplantation in maple syrup urine disease. *Pediatr Transplant.* 2017 Sep;21(6). <http://dx.doi.org/10.1111/petr.12993>. PMID:28580726.
2. Sitta A, Ribas GS, Mescka CP, Barschak AG, Wajner M, Vargas CR. Neurological Damage in MSUD: The Role of Oxidative Stress. *Cell Mol Neurobiol.* 2014 Mar;34(2):157-65. <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-013-0002-0>. PMID: 24220995.
3. Herber S, Schwartz IV, Nalin T, Netto CB, Junior JS, Santos ML, Ribeiro EM, Faccini LS, Souza CF. Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.91 no.3 Porto Alegre May/June 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.010>.
4. Chuang, D.T.; Shih, V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: Scriver CR., Beaudt AL, Sly WL, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 8^a ed. New York: McGraw-Hill.p. 1971-2005, 2001.
5. Lee JY, Chiong MA, Estrada SC, Cutiongco-De la Paz EM, Silao CLT, Padilla CD. Maple syrup urine disease (MSUD)—Clinical profile of 47 Filipino patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(S2):281-285. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-008-0859-0>.
6. Hauschild TC, Guerreiro G, Mescka CP, Coelho DM, Steffens L, Moura DJ, Manfredini V, Vargas CR. DNA damage induced by allosucrose and other metabolites in maple syrup urine disease and protective effect of L-carnitine.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2019.03.007>. PMID: 30853490.

7. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017 Sep 6;10:57-66. <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S125962>. PMID: 28919799.
8. Strauss KA, Mazariegos GV, Sindhi R, Squires R, Finegold DN, Vockley G, Robinson DL, Hendrickson C, Virji M, Cropcho L, Puffenberger EG, McGhee W, Seward LM, Morton DH. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant*. 2006 Mar;6(3):557-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01209.x>.
9. Badell IR, Hanish SI, Hughes CB, Hewitt WR, Chung RT, Spivey JR, Knechtle SJ. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: a case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2013 Mar;45(2):806-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.04.031>. PMID: 23267808.
10. Roda KMO, Vincenzi R, Fonseca EA, Benavides M, Turine P, Afonso RC, Tonon T, Schwartz I, Miura IK, Pugliese R, Porta G, Chapchap P, Seda Neto J. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease: technical details of cases in which the first surgery involved a living donor. 2019 Mar;103(3):536-543. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002300>. PMID: 29847508.
11. Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011 Oct;25(4):167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2011.04.002>. PMID: 21803558.

12. Bremer HJ, Ourn M, Kamerling JP, Przyrembel H, Wadman SK. Disturbances of aminoacids metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban and Schwarzenberg, Baltimore; 1981.
13. Sweetman L. Organic acid analysis. In: Hommes FA, ed. Techniques in diagnostic human biochemical genetics. A laboratory manual. Nova York: Wiley-Liss, 1991. p.143-76.
14. Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. SourceGeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. PMID: 20301495.

Tabela 1. Concentrações médias de aminoácidos em $\mu\text{mol/L}$ no plasma do paciente durante o período pré e pós transplante. Valores expressos em média \pm desvio padrão. Valores de referência do LAM/SGM/HCPA.

AMINOÁCIDO	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	Valor de referência
Ácido aspártico	7,25 \pm 5,45	4,16 \pm 2,75	0,005	1-24
Ácido glutâmico	83,54 \pm 35,47	34,23 \pm 16,95	0,000	5-150
Serina	188,21 \pm 100,10	104,85 \pm 38,97	0,000	69-187
Histidina	75,43 \pm 31,73	55,92 \pm 76,24	0,219	41-125
Glutamina	710,37 \pm 396,59	525,05 \pm 145,61	0,018	254-823
Alanina	329,80 \pm 286,53	261,46 \pm 212,27	0,282	152-547
Tirosina	96,29 \pm 60,47	67,01 \pm 38,80	0,016	24-115
Triptofano	72,71 \pm 41,79	43,87 \pm 23,78	0,002	0-79
Metionina	27,79 \pm 13,78	18,43 \pm 7,71	0,002	7-47
Fenilalanina	65,01 \pm 17,86	43,30 \pm 12,21	0,000	26-91
Valina	457,91 \pm 436,43	257,67 \pm 165,81	0,034	74-321
Isoleucina	335,34 \pm 228,06	181,90 \pm 134,65	0,002	22-107
Leucina	515,03 \pm 646,91	177,37 \pm 113,93	0,008	49-216
Ornitina	101,73 \pm 46,36	48,10 \pm 17,10	0,000	10-163
Lisina	183,96 \pm 102,71	106,61 \pm 48,04	0,001	48-284

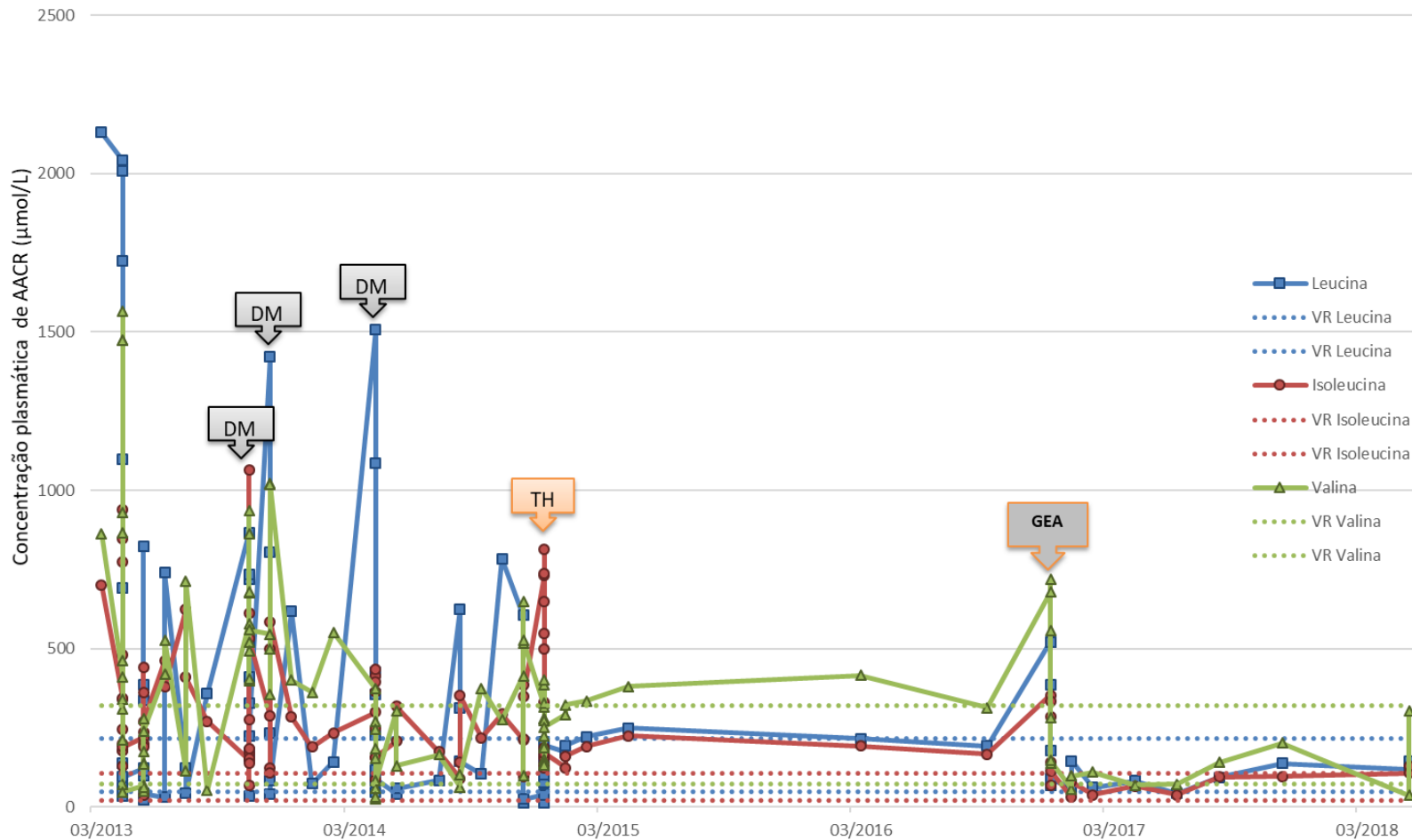


Figura 1: Concentrações de leucina, de isoleucina e de valina no plasma do paciente MSUD em momentos pré e pós transplante hepático. Na figura, o intervalo dos valores de referência dos AACR está indicado pelas linhas pontilhadas. DM= Descompensação metabólica, TH= transplante hepático e GEA= gastroenterite aguda.

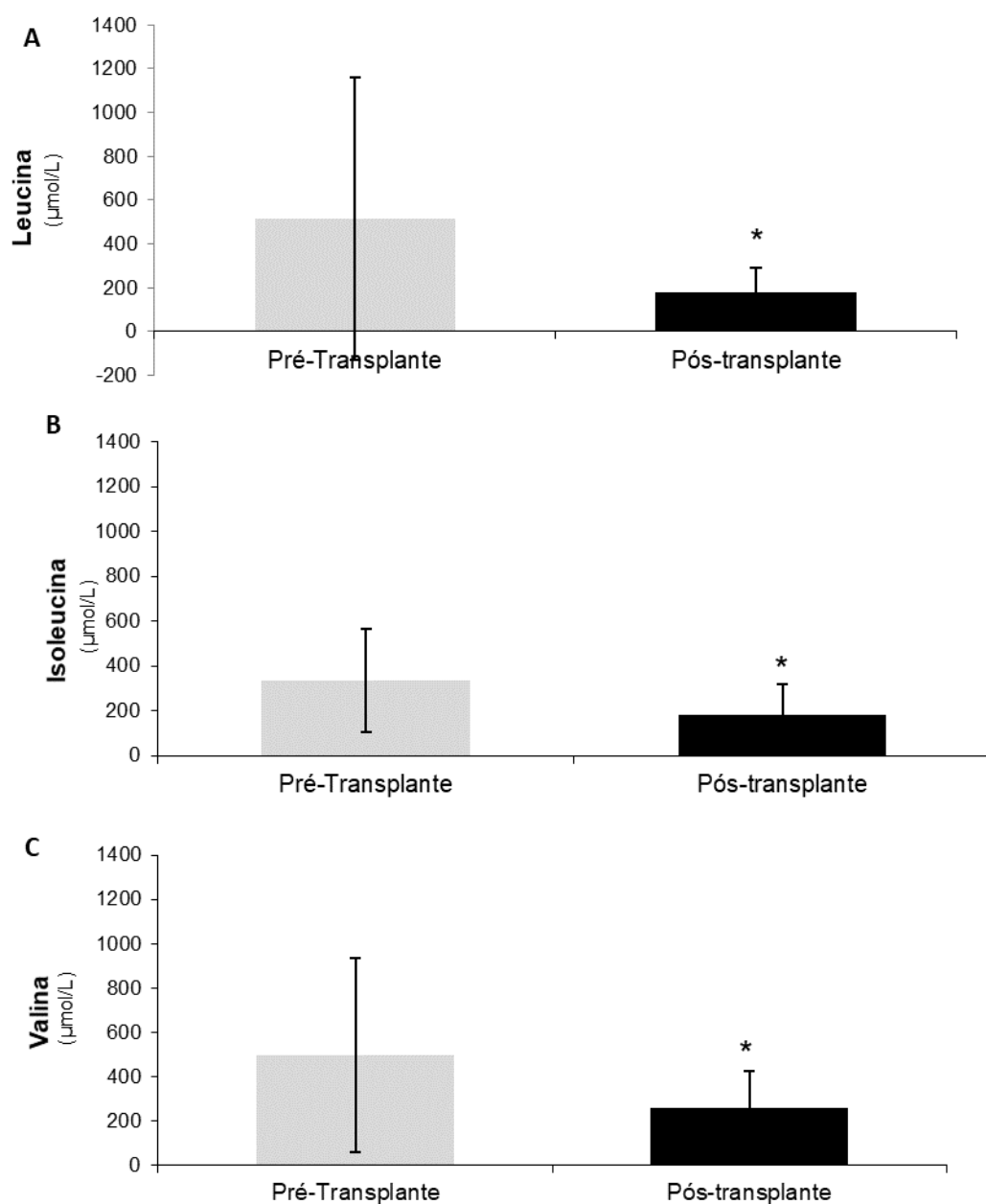


Figura 2. Níveis médios de leucina (A), de isoleucina (B) e de valina (C) no plasma do paciente MSUD durante o período pré (n=71) e pós (n=31) transplante hepático. Os dados representam a média \pm desvio padrão; * $p < 0,05$ comparado ao grupo pré transplante. Teste *t* Student para amostras pareadas.

ANEXO – NORMAS PARA A REVISTA

Instruções para autores

Política:

A Clinical and Biomedical Research (CBR), anteriormente “Revista HCPA”, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>] ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas,

ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores.

O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

FORMA E PREPARAÇÃO DE ARTIGOS

As seguintes categorias de contribuições serão consideradas para publicação

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores, e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1.000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo editor, além de editoriais especiais que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou sobre artigos publicados na Revista.

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas - ver estrutura de resumo em “Artigos Originais”) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após

as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área, e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) ser no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras.

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de casos

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15

referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato de Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os relatos de caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Casos: Imagens em Medicina

Seção destinada à publicação de imagens elucidativas e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de cinco referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura, e no máximo cinco referências. Não deve ter resumo.

Comunicações Breves

Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor

possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não devem exceder 1.200 palavras. Deve ter no máximo duas tabelas ou figuras.

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na Internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como no caso de fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e animais deve ter aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa ou pelo Comitê de Ética em Animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS n. 466/2012 e complementares e da Lei n. 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

Identificação: Deve constar: a) Título do artigo, claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não devem ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

OS NOMES DE TODOS OS AUTORES DO MANUSCRITO DEVEM SER INDICADOS NO SISTEMA COM OS RESPECTIVOS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS.

Resumo e palavras-chave: Os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da

National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: Deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações de texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto¹, texto¹⁻³, texto^{4,6,9}.

Tabelas: Devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com títulos e notas de rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como notas de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé devem ser feitas em algarismos arábicos sobrescritas.

Figuras e gráficos: As ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Instrução aos autores:

Abreviações: As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: Deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: Todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: Devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições e tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”.

Referências: Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *Journal Indexed in Index Medicus*, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam na lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em

andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um a seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que faz os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de revistas (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K., Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Artigos sem o nome do autor

Câncer in South Africa [editorial]. S AfrMed J. 1994;84:15.

Livros

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2ª ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editores. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2ª ed. Nova York: Raven Pressione; 1995. p.465-78

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. Nova York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Artigos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, TE Piemme, Rienhoff O, editores. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. P. 1561-5.

Artigos de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível a partir de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência devem seguir o documento:

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: Sample References
(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Requisitos técnicos

Arquivo Word (.doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas, e as figuras devem ser enviadas em jpg ou tiff com resolução mínima de 300 dpi.