

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

RODRIGO DEMETRIO

**O TRANSPLANTE HEPÁTICO NA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO
BORDO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

CRICIÚMA/SC

2018

RODRIGO DEMETRIO

**O TRANSPLANTE HEPÁTICO NA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO
BORDO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Dr. Emílio Luiz Streck
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Inês da Rosa

CRICIÚMA/SC

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

D377t Demetrio, Rodrigo.

O transplante hepático na Doença da Urina do Xarope do Bordo -
revisão sistemática e metanálise / Rodrigo Demetrio. - 2018.

51 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2018.

Orientação: Emílio Luiz Streck.

Coorientação: Maria Inês da Rosa.

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla – CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

RODRIGO DEMETRIO

**O TRANSPLANTE HEPÁTICO NA DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO
BORDO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde na área de Medicina Translacional e Neurologia Experimental no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Criciúma, 09 de novembro de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Emílio Luiz Streck - Doutor - (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) - Orientador

Prof.^a Jade de Oliveira - Doutora - (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC)

Prof. Felipe Dal Pizzol - Doutor - (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC)

Prof. César Ribeiro - Doutor - (Universidade Federal do ABC - UFABC)

Rodrigo Demétrio
Mestrando

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes e presentes da minha vida.

Minha mãe, minha base e exemplo de vida.

Meu pai, meu melhor amigo e conselheiro.

Minha irmã, amiga e companheira.

E minha esposa Daiane, que está sempre ao meu lado nos bons e maus momentos da minha vida...

Amo vocês!!!.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado a saúde e a oportunidade de ter chegado até aqui, com a força necessária para ultrapassar cada obstáculo imposto, fazendo cruzar em meu caminho as pessoas tão necessárias para essa conquista.

Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Emílio Luiz Streck e a minha coorientadora Dr^a Maria Inês da Rosa, pela dedicação, compreensão e estímulo dado durante todo o tempo dedicado a esta dissertação.

Agradeço ainda a todos os professores do PPGCS, que de forma direta ou indireta colaboraram com a minha conquista.

Um agradecimento especial à minha amiga Tamy Colonetti, que esteve sempre junto comigo, ajudando-me de forma direta nessa conquista. Sem ela essa conquista não teria sido alcançada.

Por último o agradecimento vai para meus amigos que contribuíram de alguma maneira com meu objetivo. Sem vocês nada disso seria possível.

RESUMO

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) é um Erro Inato do Metabolismo, de caráter autossômico recessivo, causada pela deficiência do complexo enzimático desidrogenase dos α -ceto-ácidos de cadeia ramificada, e acomete principalmente neonatos e lactentes. Mesmo quando agressivos tratamentos com restrição dietética de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) e manejo das descompensações metabólicas são empregados, os pacientes ainda experienciam problemas psicossociais, cognitivos e neurológicos. Além disso, novas descompensações metabólicas podem ocorrer, levando até a morte. O transplante hepático tem se mostrado uma modalidade alternativa em introduzir adequada atividade do complexo enzimático, visando alcançar uma cura metabólica para esses pacientes. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura, verificando-se a eficácia do transplante hepático por meio da avaliação dos níveis sanguíneos de AACR pré e pós-transplante hepático, analisando-se a presença de melhora neurológica e da qualidade de vida relacionada à dieta após o transplante. Ademais, foram analisados ainda, os diferentes tipos de doadores na resposta ao transplante hepático e as indicações clínicas para o transplante. O estudo trata-se de uma Revisão Sistemática e Metanálise, na qual foi realizada a busca sistemática nas bases de dados eletrônicas do Medline, LILACS, Embase e Cochrane Library. Neste trabalho foram incluídos os estudos que preencheram os requisitos de serem ensaios clínicos quase randomizados, séries de casos e relatos de caso, em pacientes com diagnóstico de DXB submetidos ao transplante hepático, cujos níveis de AACR tenham sido analisados antes e depois do tratamento. Dos 182 estudos encontrados na literatura, 13 preencheram os critérios e foram incluídos na Revisão Sistemática, sendo que apenas 6 deles entraram na metanálise por explorarem os desfechos de interesse. Ao todo, 47 pacientes com média de idade entre 1,78 a 25 anos em ambos os sexos foram incluídos na revisão. A qualidade metodológica foi realizada por meio do checklist baseado no Painel de Delphi modificado. Os AACR leucina, isoleucina, valina e aloisoleucina foram avaliados pré e pós o transplante hepático, sendo observado redução estatisticamente significativa em todos os AACR avaliados no pós transplante, com particular importância para a leucina. No entanto, a aloisoleucina permaneceu detectável em todos os pacientes transplantados. Descompensação metabólica, mesmo em vigência do tratamento clínico adequado, representou 63,83%

das indicações do transplante hepático. Apesar da disponibilidade de órgãos cadavéricos na população pediátrica ser limitada, segue a maioria dos doadores hepáticos sendo cadáveres. Entretanto, doadores vivos relacionados e não relacionados significaram 27,27% dos enxertos doados. Sessenta e oito por cento dos transplantados obtiveram uma vida com dieta livre sem restrições dietéticas, e 53,54% dos pacientes submetidos ao transplante hepático não apresentaram evolução dos danos cerebrais. Dessa forma, nossos dados apontam o transplante hepático como um potencial método de tratamento para os pacientes com DXB (forma clássica), comprovando-se a melhora metabólica e na qualidade de vida desses pacientes. Contudo, futuras pesquisas deverão ser realizadas para melhor recomendação das hipóteses.

Palavras-chave: Doença da Urina do Xarope do Bordo; Aminoácidos de Cadeia Ramificada; Metanálise; Revisão Sistemática; Transplante Hepático.

ABSTRACT

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) is an autosomal recessive Inborn Metabolism Error caused by the deficiency of the dehydrogenase enzymatic complex of branched-chain α -keto acids, and mainly affects neonates and infants. Even when aggressive treatments with dietary restriction of BCAA and management of metabolic decompensations are employed, patients still experience psychosocial, cognitive and neurological problems. In addition, new metabolic decompensations can occur, leading to death. Liver transplantation has been shown to be an alternative modality in introducing adequate activity of the enzymatic complex, aiming at achieving a metabolic cure for these patients. In this sense, the objective of this study was to carry out a review of the literature, verifying the efficacy of liver transplantation by assessing the blood levels of BCAA before and after hepatic transplantation, analyzing the presence of neurological improvement and the quality of life related to the diet after transplantation. In addition, we analyzed the different types of donors in the response to liver transplantation and the clinical indications for transplantation. The study is a Systematic Review and Meta-Analysis, in which the systematic search was carried out in the electronic databases of Medline, LILACS, Embase and Cochrane Library. This study included studies that met the requirements of being almost randomized clinical trials, case series and case reports in patients diagnosed with MSUD undergoing liver transplantation, whose levels of BCAA had been analyzed before and after treatment. Of the 182 studies found in the literature, 13 met the criteria and were included in the Systematic Review, with only 6 of them entering the meta-analysis by exploring the outcomes of interest. In all, 47 patients with mean age between 1.78 and 25 years in both sexes were included in the review. The methodological quality was performed through the checklist based on the modified Delphi Panel. The leucine, isoleucine, valine and alloisoleucine BCAA were evaluated before and after hepatic transplantation, and a statistically significant reduction was observed in all BCAA evaluated after transplantation, with particular importance for leucine. Even so, alloisoleucine remained detectable in all transplanted patients. Metabolic decompensation, even in the presence of adequate clinical treatment, represented 63.83% of the indications for liver transplantation. Despite the availability of cadaverous organs in the pediatric population is limited, most of the liver donors are corpses. However, related and unrelated living donors meant 27.27% of donated

grafts. Sixty-eight percent of transplant recipients had a free diet without dietary restrictions, and 53.54% of patients undergoing liver transplantation did not present evolution of brain damage. Thus, our data point to the hepatic transplante as a potential treatment method for patients with MSUD (classical form), proving the metabolic improvement and the quality of life of these patients. However, future research should be done to better recommend the hypotheses.

Keywords: Maple Syrup Urine Disease; Branched Chain Amino Acids; Meta-analysis; Systematic Review; Liver Transplantation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Catabolismo dos Aminoácidos de Cadeia Ramificada (AACR).	15
Figura 2 - Teorias dos mecanismos de neurotoxicidade da DXB.....	17
Figura 3 - Fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática.....	32
Figura 4 - Concentrações de leucina no plasma Pré e Pós o Transplante Hepático em pacientes com DXB.....	36
Figura 5 - Concentrações de isoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB.....	37
Figura 6 - Concentrações de valina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB.....	38
Figura 7 - Concentrações de aloisoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos fenótipos da Doença da Urina do Xarope do Bordo levando em consideração as manifestações clínicas e a atividade da enzima DCACR.	18
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos	33
Tabela 3 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACR Aminoácidos de Cadeia Ramificada

ATCR Aminotransferase de Cadeia Ramificada

CACR Cetoácidos de Cadeia Ramificada

CDCACR Complexo Desidrogenase Cetoácido de Cadeia Ramificada

DCACR Desidrogenase Cetoácida de Cadeia Ramificada

DNFH Dinitrofenilhidrazine

DXB Doença da Urina do Xarope do Bordo

EIM Erro Inato do Metabolismo

MIR Maria Inês da Rosa

PNTN Programa Nacional de Triagem Neonatal

RD Rodrigo Demetrio

TC Tamy Colonetti

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 ERROS INATOS NO METABOLISMO.....	13
1.2 DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO	13
1.3 METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA.....	14
1.4 FISIOPATOLOGIA DA DXB	16
1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DXB.....	17
1.6 DIAGNÓSTICO	18
1.7 MANEJO	19
1.7.1 Tratamento	20
1.7.2 Hemodiálise/ hemofiltração	20
1.7.3 Terapia Domiciliar/ Terapia a longo prazo	21
1.7.4 Transplante Hepático	22
1.8 JUSTIFICATIVA	23
2 OBJETIVOS	24
2.1 OBJETIVO GERAL	24
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3 METODOLOGIA	25
3.1 TIPO DE ESTUDO	25
3.2 LOCAL DO ESTUDO	25
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	25
3.4 DESFECHOS MENSURADOS	25
3.4.1 Desfecho primário	25
3.4.2 Desfechos secundários	25
3.5 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	26
3.5.1 Estratégia de busca no EMBASE	26
3.5.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)	27
3.5.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS	29
3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	29
3.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS	29
3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	29
3.8.1 Avaliação da qualidade	29
3.9 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30

4 RESULTADOS	31
4.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	35
4.2 ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA COMPARANDO-SE O PRÉ E O PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO .	36
4.2.1 Leucina	36
4.2.2 Isoleucina	37
4.2.3 Valina	37
4.2.4 Aloisoleucina	38
4.3 RESPOSTA NEUROLÓGICA E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À DIETA PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM DXB	38
4.4 INDICAÇÕES CLÍNICAS DO TRANSPLANTE E ANÁLISE DOS DOADORES PARA PACIENTES COM DXB.....	39
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 ERROS INATOS NO METABOLISMO

O termo Erro Inato do Metabolismo (EIM) foi proposto pela primeira vez em 1908 por Archibald Garrod. Os EIM são defeitos hereditários, frequentemente causados por uma deficiência na atividade de uma determinada enzima. A diminuição da atividade enzimática leva a um bloqueio total ou parcial de uma rota metabólica que tem como consequência um acúmulo do substrato e a falta do produto final. Os indivíduos que apresentam EIM podem apresentar sintomatologia variada, e a gravidade de cada paciente depende da rota metabólica afetada, bem como do metabólito acumulado ou deficiente. Esses distúrbios são na sua maioria doenças graves, que podem levar os pacientes a óbito quando não tratados corretamente. Além disso, são consideradas doenças raras, atingindo em seu todo 1:1000 nascidos vivos (Scriver, 2001; Herber, 2012). Os EIM podem ser classificados de várias formas, e didaticamente, podem ser classificados como sendo de “Pequenas ou Grandes moléculas”. No caso do acúmulo de pequenas moléculas as manifestações são precoces e podem necessitar de cuidados emergenciais, como é o caso da Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB) (Saudubray e Charpentierc, 2001; Herber, 2012).

1.2 DOENÇA DA URINA DO XAROPE DO BORDO

A DXB foi primeiro descrita por Menkes e colaboradores em 1954 no Hospital Infantil de Boston, a partir do estudo de 4 irmãos mortos com progressiva degeneração cerebral infantil, associada a uma urina incomum, com o odor semelhante ao xarope do Bordo (Menkes et al., 1954). Níveis sanguíneos aumentados de leucina, isoleucina e valina como também cetonúria foram então relatados por Westall e coautores em 1957. Mais tarde, maciça excreção dos correspondentes cetoácidos para esses aminoácidos foram encontrados na urina de pacientes acometidos pela doença. Em 1960, um pesquisador de nome Joseph Dancis estabeleceu que o bloqueio metabólico na DXB era causado por um insuficiente suprimento de uma enzima que catalisa a reação de quebra dos aminoácidos durante o processo de digestão (Herden et al, 2017).

A DXB é um EIM, de caráter autossômico recessivo, causado pela deficiência em uma subunidade do complexo enzimático desidrogenase de cadeia ramificada alfa mitocondrial (CDCACR), que gera acúmulo de aminoácidos de cadeia ramificada em órgãos e tecidos, principalmente leucina, isoleucina e valina, e de seus correspondentes alfa-cetoácidos, como ácido alfa-cetoisocapróico, alfa-ceto-beta-metilvalérico e alfa-ceto-isovalérico. Em humanos, a enzima mitocondrial DCACR é expressa e metabolicamente ativa no fígado (10%), músculos (60%), cérebro (10-20%), rins (10%) e outros tecidos. Pacientes com DXB mostram a atividade ausente ou substancialmente reduzida do CDCACR em todos os tecidos (Herden et al, 2017).

A DXB é uma doença rara na maioria da população, com incidência estimada de 1:185000 nascidos vivos (Chuang e Shih, 2001; Frazier et al., 2014). Na Europa e em americanos caucasianos a incidência é de 1:290000 nascimentos. Certas populações Minnonite da Pensilvânia, Kentucky, Nova York, Indiana, Wisconsin, Michigan, Iowa e Missouri tem carregado uma frequência para a clássica apresentação da DXB mais alta, chegando a incidência de aproximadamente 1:380 nascidos vivos (Puffenberger, 2003). Alguns trabalhos trazem uma incidência ainda mais alta relatada nesta população Minnonite de até 1:176 nascimentos, como também naqueles com ancestrais Franco-canadenses e nos descendentes de judeus Ashkenazi (Puffenberg, 2003; Strauss, Puffenberger e Morton, 2006).

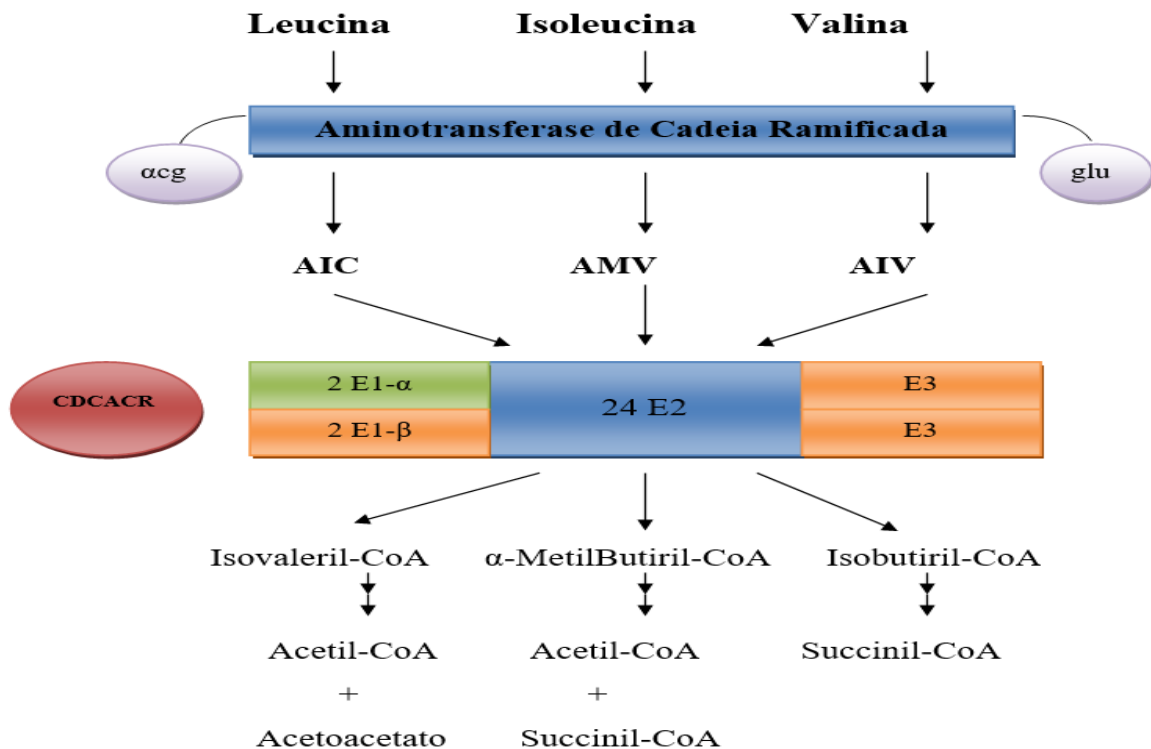
1.3 METABOLISMO DOS AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA

O passo inicial da degradação oxidativa no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) é uma reversível transaminação desses aminoácidos (leucina, isoleucina e valina) pela aminotransferase de cadeia ramificada (ATCR); a qual existe em duas isoformas, uma no citosol (restrita ao cérebro) e outra na mitocôndria (em músculos, rins, cérebro, fígado, coração entre outros) (Hall et al, 1993). É uma reação para gerar seus respectivos alfa-cetoácidos (ácido alfa-cetoisocapróico, ácido alfa-ceto-beta-metilvalérico e ácido alfa-cetoisovalérico). Para isso, a enzima utiliza como cofator vitamina B6 (Piridoxina). Aminotransferases em geral, catalisam a transferência de um grupo alfa-amino de um aminoácido para 2-cetoglutarato para produzir glutamato. Esses cetoácidos de cadeia ramificada (CACR) resultantes são submetidos a uma irreversível descarboxilação oxidativa pelo complexo desidrogenase alfa-cetoácido de cadeia ramificada (CDCACR), um

complexo enzimático mitocondrial macromolecular catalítico, o qual consiste em um heterodímero componente descarboxilase alfa-cetoácida de cadeia ramificada E1 (subunidades E1 alfa e E1 beta), uma dihidrolipoyl transacilase componente E2, central, com 24 subunidades idênticas e uma homodimérica flavoproteína dihidrolipoyl desidrogenase componente E3. Esta subunidade E3 é comum para três complexos desidrogenase cetoácida: piruvato desidrogenase, 2-cetoglutarato desidrogenase e DCACR, a qual catalisa a descarboxilação oxidativa de seus substratos, piruvato, 2-cetoglutarato e cetoácidos de cadeia ramificada, respectivamente (Indo et al., 1987). Os componentes E1 e E2 são específicos do CDCACR enquanto a subunidade E3 é compartilhada por 3 complexos.

Os produtos resultantes da catálise mediada pelo CDCACR são isovaleril-CoA, alfa-metilbutiril-CoA e isobutiril-CoA. Estes, por meio de uma série de outras reações enzimáticas, são convertidos a produtos finais do metabolismo dos AACR: acetoacetato, acetil-CoA e succinil-CoA (Figura 1). Esses compostos entram no ciclo de Krebs e são precursores para lipogênese. (Burrage et al, 2014).

Figura 1 - Catabolismo dos Aminoácidos de Cadeia Ramificada (AACR).



Os AACR são transaminados pela Aminotransferase de Cadeia Ramificada para gerar α-cetoácidos (Ácido Isocapróico[AIC], Ácido-α-ceto-Metilvalérico[AMV], Ácido-ceto-Isovalérico[AIV]). Esses α-cetoácidos são submetidos a descarboxilação oxidativa pelo CDCACR.

Fonte: Burrage et al. (2014).

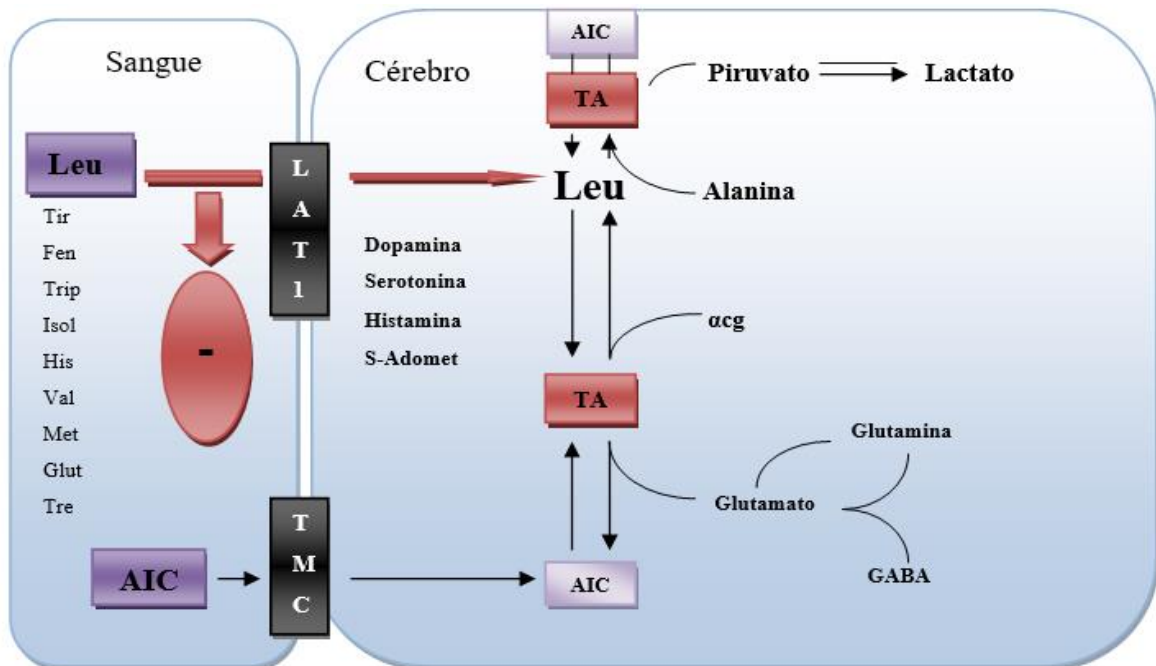
1.4 FISIOPATOLOGIA DA DXB

Variações patogênicas em ambos os alelos que codificam qualquer subunidade podem resultar na diminuição da atividade do CDCACR e o acúmulo de AACR e correspondentes CACR nos tecidos e no plasma (Nellis et al, 2003; Chuang et al., 2004). Aproximadamente 100 mutações têm sido identificadas em 4 (E1alfa, E1 beta, E2 e E3) dos genes que codificam a máquina catalítica humana DCACR (Strauss, Puffenberger, Morton, 2006).

Os AACR e seus respectivos cetoácidos causam uma complexa síndrome neuroquímica que prejudica a formação de proteínas cerebrais, síntese de neurotransmissores, regulação do volume celular, crescimento neuronal e síntese de mielina. A neurotoxicidade, principalmente da leucina, vem em parte da capacidade de interferir com o transporte de outros grandes aminoácidos neurais através da barreira hemato-encefálica, reduzindo o suprimento cerebral de triptofano, metionina, tirosina, fenilalanina, histidina, valina e treonina (Gjedde e Crone, 1983; Smith e Takasato, 1986; Boado et al, 1999; Killian e Chikhale, 2001). A deficiência cerebral de aminoácidos leva a redução da síntese de neurotransmissores como a dopamina, serotonina, noraepinefrina e histamina (Kamei et al, 1992; Araújo et al, 2001; Zinnanti et al, 2009), (Figura 2).

Já os cetoácidos podem exercer toxicidade por interferir nas reações de transaminação nos músculos e cérebro. As concentrações maiores de 60 micromol/L de cetoácidos extracelulares reverte as reações de transaminação, causando 50% de depleção do glutamato e glutamina e reduz o aspartato e piruvato (Yudkoff et al, 2005; Zinnanti et al, 2009). Severas deficiências do glutamato, GABA e aspartato cerebral tem sido observadas no cérebro de crianças no pós-morte com DXB (Prensky e Moser, 1966; Dodd et al., 1992). Reduzidas concentrações de glutamato, glutamina e gama-aminobutirato induzidas pelo acúmulo de cetoácidos de cadeia-ramificada no córtex cerebral de crianças e neonatos afetados são consideradas as causas da encefalopatia na DXB. O lactato cerebral é elevado em humanos com encefalopatia aguda na DXB (Heindel et al.,1995; Jan et al., 2003), e podem ser relatadas irreversíveis inibições da cadeia respiratória por elevação dos cetoácidos (Sgaravatti et al, 2003), (Figura 2).

Figura 2 - Teorias dos mecanismos de neurotoxicidade da DXB.



Na barreira hemato-encefálica, a leucina — a qual tem um transportador de grandes aminoácidos 1 (LAT1) — satura o transportador e bloqueia a absorção dos seus competidores, tirosina (Tir), fenilalanina (Fen), triptofano (Trip), isoleucina (Isol), histamina (His), valina (Val), metionina (Met), glutamina (Glut), and treonina (Tre). Entre estes estão precursores para neurotransmissores (dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina) e S-adenosilmetionina (S-AdoMet), o maior doador cerebral de metil. O ácido alfa-cetoisocaproico (AIC) entra no cérebro via o transportador monocarboxilato (TMC) e reverte o fluxo através das transaminases cerebrais (TA). Isto depleta o glutamato cerebral, GABA e glutamina enquanto aumenta a produção de leucina e alfa-cetoglutarato (α cg). Glutamato e GABA são os mais abundantes excitatórios e inibitórios neurotransmissores, respectivamente, no cérebro humano.

Fonte: adaptado de Muelly e colaboradores (2013).

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DXB

Os fenótipos clínicos da DXB são caracterizados por vários graus de retardo mental e físico, dependendo da severidade do defeito do CDCACR. O tempo até a apresentação dos sintomas clínicos e o curso clínico dependem do grau da atividade enzimática. Se a atividade da DCACR é baixa, os sintomas aparecem mais cedo no curso clínico e são mais severos. Tradicionalmente, o fenótipo metabólico da DXB é denominado de clássico ou intermediário de acordo com as bases residuais de atividade do CDCACR. Indivíduos afetados, raramente têm deficiência parcial enzimática do CDCACR, manifestando apenas intermitentemente e respondendo a terapia dietética com tiamina. Indivíduos com intermediárias ou intermitentes formas da DXB podem experimentar severa intoxicação metabólica e encefalopatia se estresse fisiológico é suficiente para sobrecarregar a atividade residual do CDCACR

ou sua atividade é reduzida pelas transientes mudanças no estado de fosforilação do complexo enzimático. Mesmo em pessoas com relativamente alta capacidade residual da atividade do complexo enzimático, episódios de intoxicação metabólica podem ser fatais. Ainda hoje, a DXB é classificada dentro de cinco distintos fenótipos clínicos (Chuang e Shih, 2001), conforme a tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos fenótipos da Doença da Urina do Xarope do Bordo levando em consideração as manifestações clínicas e a atividade da enzima DCACR.

Fenótipo clínico	Manifestações clínicas	Atividade enzimática
Clássica	Dificuldade de alimentação, letargia, hipoglicemia cetoacidose, alterações neurológicas, convulsões, coma.	0-2%
Intermediária	Atraso no desenvolvimento físico e psicomotor, cetoacidose pouco frequente.	0-30%
Intermitente	Episódios de ataxia / cetoacidose precipitado por infecções.	5-20%
Responsivo a tiamina	Similar a forma intermediária.	2-40%
Deficiência de E3	Sem sintomas neonatais, hipotonia, acidose láctica, atraso no desenvolvimento.	0-25%

Fonte: Adaptado de Chuang e Shih (2001).

1.6 DIAGNÓSTICO

Testes de triagem de recém-nascidos são realizados em países específicos para a avaliação da DXB. Programas populacionais variam amplamente ao redor do mundo e dentro dos próprios países. Questões científicas, sociais, dados clínicos e questões éticas guiam a decisão. Programas de triagem expandida baseada na população de recém-nascidos tem significativamente melhorado os resultados da saúde para algumas pessoas com DXB, mas há ainda aqueles que não se beneficiam da detecção precoce (Van Rij et al., 2016). Os testes necessitam ser feitos mais próximos às 48 horas de vida possível. Recém-nascidos criticamente doentes em 24 a 48 horas de vida deverão seguir imediatamente ao tratamento (Harris-Haman et al, 2017).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), criado em 6 de junho de 2001, é considerado um programa de grande importância nacional. O PNTN é um programa de rastreamento populacional que tem como objetivo geral identificar distúrbios e doenças no recém-nascido, em tempo oportuno, para intervenção adequada, garantindo tratamento e acompanhamento contínuo às pessoas com diagnóstico positivo, com vistas a reduzir a morbi-mortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas. Essa triagem neonatal realizada a partir de uma matriz biológica, “teste do pezinho”, é um conjunto de ações preventivas, responsável por identificar precocemente indivíduos com doenças metabólicas, genéticas, enzimáticas e endocrinológicas, para que estes possam ser tratados em tempo oportuno, evitando as sequelas e até mesmo a morte (Triagem Neonatal Biológica, 2016; Manual Técnico; Ministério da Saúde). O PNTN tem em seu escopo seis doenças: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência de Biotinidase (Triagem Neonatal Biológica, 2016; Manual Técnico; Ministério da Saúde). Como a DXB não está incluída no escopo do “teste do pezinho” no Brasil, apenas os casos suspeitos serão submetidos ao “teste do pezinho ampliado”, sendo fornecido apenas por laboratórios privados (Herber, 2012).

A doença é causada por mutações patogênicas em 4 genes que codificam as três subunidades do complexo mitocondrial DCACR. Atualmente, de acordo com os dados da Human Gene Mutation Database, 259 mutações causando DXB tem sido relatadas (Imtiaz, 2017). Indivíduos identificados com a DXB devem ser testados para as mutações genéticas envolvidas, por meio de testes genéticos moleculares, que envolvem análises de sequência, análises para variantes patogênicas e análises de deleção/duplicação (Strauss, Puffenberger, Morton, 2006).

1.7 MANEJO

Triagem neonatal com o objetivo de fazer o diagnóstico precoce e prevenir as complicações neurológicas e outras é o preconizado. Desafios comuns do diagnóstico e manejo do paciente com DXB são o diagnóstico tardio e a perda do acesso aos especialistas metabólicos e aos suprimentos médicos. Triagem dos recém-nascidos sozinha não é suficiente para garantir um desfecho favorável nos pacientes com DXB. Educação e treinamento da equipe de profissionais de saúde têm

de ser feitos para reforçar a importância da triagem neonatal e aumentar o índice de suspeição para o problema metabólico. Suporte legislativo ajudará a assegurar o acesso e a sustentabilidade de fórmulas especiais e suplementos necessários aos pacientes com este raro EIM (Hamoy et al., 2017).

1.7.1 Tratamento

O manejo médico da DXB objetiva restaurar a homeostasia do metabolismo e evitar descompensações metabólicas por meio de um estado não catabólico. É necessário ressaltar que o manejo médico deve iniciar-se de maneira paralela aos estudos diagnósticos que confirmem a enfermidade e não esperar pelos resultados formais dos exames (Rojas e Obando, 2015). O manejo agudo da DXB requer, como pilares fundamentais, a remoção e controle de substâncias tóxicas (AACR, CACR), suporte nutricional livre de proteínas, alto conteúdo energético (promoção do anabolismo com inibição do catabolismo proteico) e prevenção do edema cerebral (Rojas e Obando, 2015). Centros de referência que admitem indivíduos com DXB que estão em crise deveriam ser capazes de fornecer dieta parenteral livre de AACR e 1% de soluções de isoleucina e valina, como também monitoramento 24 horas por dia das concentrações de aminoácidos plasmáticos (Strauss et al, 2010).

1.7.2 Hemodiálise/ hemofiltração

Terapia nutricional sozinha pode efetivamente reduzir mesmo extremamente elevadas concentrações plasmáticas de leucina em pessoas com DXB em qualquer idade e sob uma ampla variedade de circunstâncias clínicas (Morton et al., 2002; Strauss e Morton, 2003). Entretanto, numerosas publicações têm mostrado que métodos de substituição renal podem adquirir rápidas correções de AACR e CACR durante a fase aguda da crise da DXB (Jouvet et al., 1997; Schaefer et al., 1999; Yoshino et al., 1999, Jouvet et al., 2001; Puliyanda et al., 2002). Como métodos de invasiva remoção de leucina, diálise peritoneal e hemofiltração veno-venosa são menos efetivas e mais perigosas que um curto curso de hemodiálise contínua (Schaefer et al., 1999). Quando a hemodiálise é usada para tratar a DXB, deve ser acompanhada com efetivo manejo nutricional para restringir a resposta catabólica e prevenir intoxicação clínica recorrente. Uma combinada terapia usando hemodiálise

com simultânea terapia nutricional anabólica foi demonstrada ser altamente efetiva em um neonato com clássica DXB (Puliyanda et al., 2002; Strauss, Puffenberger, Morton, 2006).

1.7.3 Terapia Domiciliar/ Terapia a longo prazo

O reagente Dinitrofenilhidrazine (DNFH) permite a detecção domiciliar de altas concentrações de CACR durante uma descompensação metabólica. Com a oportuna detecção de doença leve a moderada, muitos indivíduos podem ser manejados seguramente em casa por meio do uso de dietas com restrição de leucina, fórmulas “dia-ruim” com alta caloria livre de AACR e frequente monitorização ambulatorial. Vômito é a maior razão da falência da terapia domiciliar em neonatos ou crianças doentes. Indiscrição dietética causa aumentos dos AACR no plasma, mas apenas raramente resulta em aguda descompensação e encefalopatia. Do contrário, infecções e injúrias engatilham uma grande mobilização das proteínas musculares e podem precipitar crises metabólicas e hospitalização (Strauss et al., 2010).

A correção da descompensação metabólica é baseada no controle do acúmulo de AACR e CACR e promoção do anabolismo com inibição do catabolismo proteico. Isto é adquirido pelo tratamento do estresse precipitante (infecção, desidratação, dor, febre) enquanto simultaneamente oferta-se suficientes calorias, insulina, dieta livre de aminoácidos, isoleucina e valina para estimular a síntese da rede proteica nos músculos e fígado (Strauss et al., 2010). Suplementação de isoleucina pode periodicamente ser suspensa baseado na monitorização dos aminoácidos plasmáticos; no entanto, contínua suplementação de valina é prudente devido sua baixa afinidade pelo transportador LAT1 na barreira hematoencefálica que a faz especialmente vulnerável à inibição competitiva com a leucina. A apropriada oferta de valina está diretamente relacionada aos desfechos a longo prazo (Strauss et al., 2010; Muelly et al., 2013).

Morbidade neuropsiquiátrica é mais efetivamente dirigida pelo diagnóstico pré-sintomático seguido pelo estrito e consistente controle metabólico. Adolescentes e adultos com DXB e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, depressão ou ansiedade respondem favoravelmente aos medicamentos psicoestimulantes e antidepressivos padrões (Muelly et al., 2013).

1.7.4 Transplante Hepático

A história natural da DXB seguida pelo transplante hepático tem sido repetidamente relatada. Os primeiros pacientes com DXB a receberem um transplante hepático tipo ortotópico, foram por razões não metabólicas (falência hepática por hepatite A e Hipervitaminose A). Em todos esses pacientes houve uma marcada melhora à tolerância a proteína dietética e nenhuma evidência de qualquer descompensação durante o seguimento destes pacientes (Barshop e Khanna, 2005). Assume-se hoje que apenas cerca de 5% da atividade geral da DCACR poderia ser o suficiente para evitar um maciço acúmulo dos AACR, prevenindo as descompensações metabólicas e capacitando uma vida normal sem restrições dietéticas (Herden, 2017). Como o fígado corresponde a 10% da atividade corpórea da DCACR, o transplante hepático parece ser uma terapia alternativa efetiva para a DXB clássica, com remoção das restrições dietéticas e completa proteção das descompensações durante períodos de doenças (Wendel et al., 1999; Bodner-Leidecker et al., 2000). A enzima transplantada é sujeita a regulação, permitindo a ela adaptar taxas de oxidação às condições predominantemente fisiológicas e manter constância plasmática de AACR, apesar do grande fluxo de nitrogênio que acompanha a carga proteica, jejum e doenças infecciosas. O fígado é normalmente o maior sítio de oxidação regulatória do excedente de aminoácidos que resulta do excesso dietético e da proteólise muscular (Strauss e Mazariegos, 2006).

A média do custo anual para os cuidados médicos e nutricionais por pacientes com DXB, em 2002, foi de 7000 a 9000 dólares por paciente por ano, ou cerca de 80000 dólares por 10 anos de acompanhamento. Assim, para a maioria dos indivíduos com clássica DXB, o custo ao longo da vida do manejo nutricional irá exceder e muito aqueles associados ao transplante (Strauss e Mazariegos, 2006).

Relatos tem descrito o potencial terapêutico do transplante hepático doador cadáver desde 2006 (Diaz et al, 2014; Herden, 2017). Os primeiros resultados do transplante hepático com doador vivo em pacientes com DXB tem mostrado bons resultados (Herden, 2017). Feier em 2014, relatou o primeiro caso de transplante hepático com doador vivo relacionado para o tratamento da DXB (Takano e Takahashi, 2017). Kanna e colaboradores, em 2006, demonstraram que o fígado de um paciente com DXB clássica pode ser usado com sucesso em um transplante tipo

“dominó” com nenhuma consequência adversa ao receptor para a homeostase dos AACR periféricos.

A decisão acerca do tratamento médico versus tratamento cirúrgico para a clássica DXB é complicada e fatores contribuindo para a decisão irão variar de acordo com cada caso individualmente. Os pais parecem ter papel fundamental na decisão, devendo ser orientados em relação aos riscos à saúde, carga financeira e qualidade de vida do indivíduo. Complicações pré e pós transplante ocorrem e não podem ser antecipadas.

1.8 JUSTIFICATIVA

Apesar de ser uma doença de baixa incidência na população geral, cerca de 1:185000, o dano ocasionado pela doença nas pessoas acometidas é bastante grave, trazendo comprometimento financeiro, social e psicológico para o paciente, família e sociedade. A gravidade do quadro clínico e a necessidade de tratamento a longo prazo na DXB é preocupante. Complicações graves com o tratamento clínico em casos de injúrias e infecções são possíveis e representam um risco a vida e ao desenvolvimento intelectual do paciente acometido. O transplante hepático vem surgindo como segunda opção de tratamento para a forma clássica da DXB, podendo conferir o hábito de uma dieta sem restrições alimentares e sem episódios de agudização da doença, apesar da necessidade do uso contínuo de imunossupressores. O transplante hepático pode trazer uma alternativa em melhorar a qualidade de vida do paciente, sendo comprovado sua eficácia; reduzindo assim os custos, a ansiedade do paciente, família e até mesmo dos médicos envolvidos no tratamento. Nesse sentido, evidenciar sua eficácia, visto a comorbidade representada pelo transplante, tanto para o paciente quanto para sua família, torna-se imprescindível, frente as graves consequências a que o paciente com DXB poderá ser exposto, caso o resultado seja negativo. Reabilitar e tornar a vida do paciente mais próximo possível da normalidade é o resultado desejado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a eficácia do Transplante Hepático para o tratamento da Doença da Urina do Xarope do Bordo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar se existem alterações nos níveis sanguíneos de Aminoácidos de Cadeia Ramificada em pacientes com a Doença da Urina Do Xarope do Bordo submetidos ao Transplante Hepático;
 - Verificar presença de melhora neurológica pós-transplante hepático;
 - Avaliar se o transplante hepático pode trazer uma melhora na qualidade de vida relacionada à dieta;
 - Analisar os diferentes tipos de doadores na resposta ao transplante hepático na DXB;
 - Avaliar as indicações clínicas para os pacientes com DXB serem submetidos à Terapia de Transplante Hepático.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo caracterizou-se por uma Revisão Sistemática.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense nos Laboratórios de Biomedicina Translacional e Neurologia Experimental do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Este projeto foi submetido ao registro no PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>) CRD42018084264.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS

Para a inclusão dos estudos foi necessário que os trabalhos preenchessem os requisitos de serem ensaios clínicos quase randomizados, séries de casos e relatos de caso. Todos os pacientes incluídos nos estudos possuíam diagnóstico de DXB e foram submetidos ao transplante hepático, tendo seus níveis de aminoácidos de cadeia ramificada analisados antes e depois do tratamento, sem restrições relacionadas aos doadores, idade, sexo.

3.4 DESFECHOS MENSURADOS

3.4.1 Desfecho primário

Níveis sanguíneos de aminoácidos de cadeia ramificada em pacientes com Doença da Urina do Xarope do Bordo submetidos ao Transplante Hepático.

3.4.2 Desfechos secundários

Efeitos neurológicos pós-transplante

Efeito na qualidade de vida relacionada à dieta pós-transplante hepático

Avaliação das indicações clínicas e análise dos diferentes tipos dos doadores para os pacientes com DXB candidatos a terapia de transplante hepático

3.5 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A pesquisa foi realizada fazendo-se uma busca exaustiva das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Excerpta Medical Database (Embase), Cochrane Library, até junho de 2018. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos: “Maple Syrup Urine Disease”, “Liver Transplantation” e seus sinônimos. A pesquisa foi limitada a humanos, mas não houve restrição de ano ou de idiomas. As listas de referências de todos os estudos selecionados foram verificadas bem como a literatura cinza. Além disso, verificou-se referências de avaliações relevantes, diretrizes e comentários identificados no PubMed, LILACS, Cochrane Library e Embase.

3.5.1 Estratégia de busca no EMBASE

1. Liver Transplantation[ti.ab]
- 2.Graftings, Liver[ti.ab]
- 3.Hepatic Transplantations[ti.ab]
- 4.Liver Grafting[ti.ab]
- 5.Liver Graftings[ti.ab]
- 6.Liver Transplantations[ti.ab]
- 7.Transplantations, Hepatic[ti.ab]
- 8.Transplantations, Liver[ti.ab]
- 9.Grafting, Liver[ti.ab]
- 10.Hepatic Transplantation[ti.ab]
- 11.Transplantation, Hepatic[ti.ab]
- 12.Transplantation, Liver[ti.ab]
13. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14. Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 15.BCKD Deficiency[ti.ab]

- 16.Keto Acid Decarboxylase Deficiency[ti.ab]
- 17.MSUD (Maple Syrup Urine Disease)[ti.ab]
- 18.Branched-Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase Deficiency[ti.ab]
- 19.Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency[ti.ab]
- 20.Branched-Chain Ketoaciduria[ti.ab]
- 21.Branched Chain Ketoaciduria[ti.ab]
- 22.Branched-Chain Ketoacidurias[ti.ab]
- 23.Ketoaciduria, Branched-Chain[ti.ab]
- 24.Ketoacidurias, Branched-Chain[ti.ab]
- 25.Intermediate Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 26.Maple Syrup Urine Disease, Intermediate[ti.ab]
- 27.Maple Syrup Urine Disease, Thiamine Responsive[ti.ab]
- 28.Thiamine Responsive Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 29.Maple Syrup Urine Disease, Thiamine-Responsive[ti.ab]
- 30.Classic Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 31.Maple Syrup Urine Disease, Classic[ti.ab]
- 32.Maple Syrup Urine Disease, Classical[ti.ab]
- 33.Classical Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 34.Intermittent Maple Syrup Urine Disease[ti.ab]
- 35.Maple Syrup Urine Disease, Intermittent[ti.ab]
36. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
OR #34 OR #35

3.5.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)

1. Liver Transplantation [MeSH Terms]
2. Graftings, Liver
3. Hepatic Transplantations
4. Liver Grafting
5. Liver Graftings
6. Liver Transplantations
7. Transplantations, Hepatic
8. Transplantations, Liver

9. Grafting, Liver
10. Hepatic Transplantation
11. Transplantation, Hepatic
12. Transplantation, Liver
13. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14. Maple Syrup Urine Disease [MeSH Terms]
15. BCKD Deficiency
16. Keto Acid Decarboxylase Deficiency
17. MSUD (Maple Syrup Urine Disease)
18. Branched-Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase Deficiency
19. Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency
20. Branched-Chain Ketoaciduria
21. Branched Chain Ketoaciduria
22. Branched-Chain Ketoacidurias
23. Ketoaciduria, Branched-Chain
24. Ketoacidurias, Branched-Chain
25. Intermediate Maple Syrup Urine Disease
26. Maple Syrup Urine Disease, Intermediate
27. Maple Syrup Urine Disease, Thiamine Responsive
28. Thiamine Responsive Maple Syrup Urine Disease
29. Maple Syrup Urine Disease, Thiamine-Responsive
30. Classic Maple Syrup Urine Disease
31. Maple Syrup Urine Disease, Classic
32. Maple Syrup Urine Disease, Classical
33. Classical Maple Syrup Urine Disease
34. Intermittent Maple Syrup Urine Disease
35. Maple Syrup Urine Disease, Intermittent
36. #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35

3.5.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS

“Liver Transplantation” AND “Maple Syrup Urine Disease”

3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois Revisores, Rodrigo Demétrio (RD) e Tamy Colonetti (TC), analisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos encontrados pelas estratégias de busca. Para a leitura de títulos e resumos foi utilizado o software online covidence (www.covidence.com). Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra. Qualquer discordância foi resolvida, quando necessário, por um terceiro revisor, Maria Inês da Rosa (MIR), tanto para artigos em inglês como em outro idioma.

3.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração de dados foi realizada mediante formulário padrão de coleta de dados contemplando a faixa etária da população dos estudos, sexo, número de indivíduos, indicação para o transplante hepático nos pacientes portadores de DXB, níveis de aminoácidos de cadeia ramificada pré e pós transplante hepático, tipo de dieta pré e pós transplante, melhora neurológica pós transplante hepático e tipo de doador do enxerto hepático. Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos por dois revisores, RD e TC. Qualquer discordância foi resolvida, quando necessário, por um terceiro revisor, MIR, tanto para artigos em inglês como em outro idioma.

3.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

3.8.1 Avaliação da qualidade

Todos os artigos que cumpriram os critérios de elegibilidade foram avaliados pela sua qualidade metodológica. A qualidade foi avaliada com os critérios gerados utilizando-se o checklist de avaliação da qualidade de estudos de série de casos baseado no Painel de Delphi modificado. Dezoito itens foram analisados em

cada estudo primário, classificando-os como Sim (para aqueles que preencheram os requisitos apresentados) e Não (para aqueles que não preencheram os requisitos apresentados). Após, realizou-se uma análise da tabela gerada pelo checklist sendo descrito então a análise dos principais pontos contidos nesse checklist.

3.9 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metanálise foi realizada por meio da diferença das médias dos níveis de AACR de pacientes com DXB comparados antes e depois do Transplante Hepático, com intervalo de confiança de 95%, através do software RevMan versão 5.3. Para resultados contínuos foram utilizados desvios médios e padrão para derivar uma diferença de média ponderada (WMD) com intervalos de confiança de 95% utilizando software RevMan 5.3. As medidas foram reunidas dentro de um modelo de efeitos fixos. A avaliação da presença de heterogeneidade foi determinado usando-se a estatística de I^2 , em que números superiores a 75% indicam uma heterogeneidade considerável e através do teste de Cochran (QT) pela distribuição do χ^2 com N-1 graus de liberdade. Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio padrão. Gráficos de Floresta foram feitos para indicar os efeitos das intervenções para determinados desfechos.

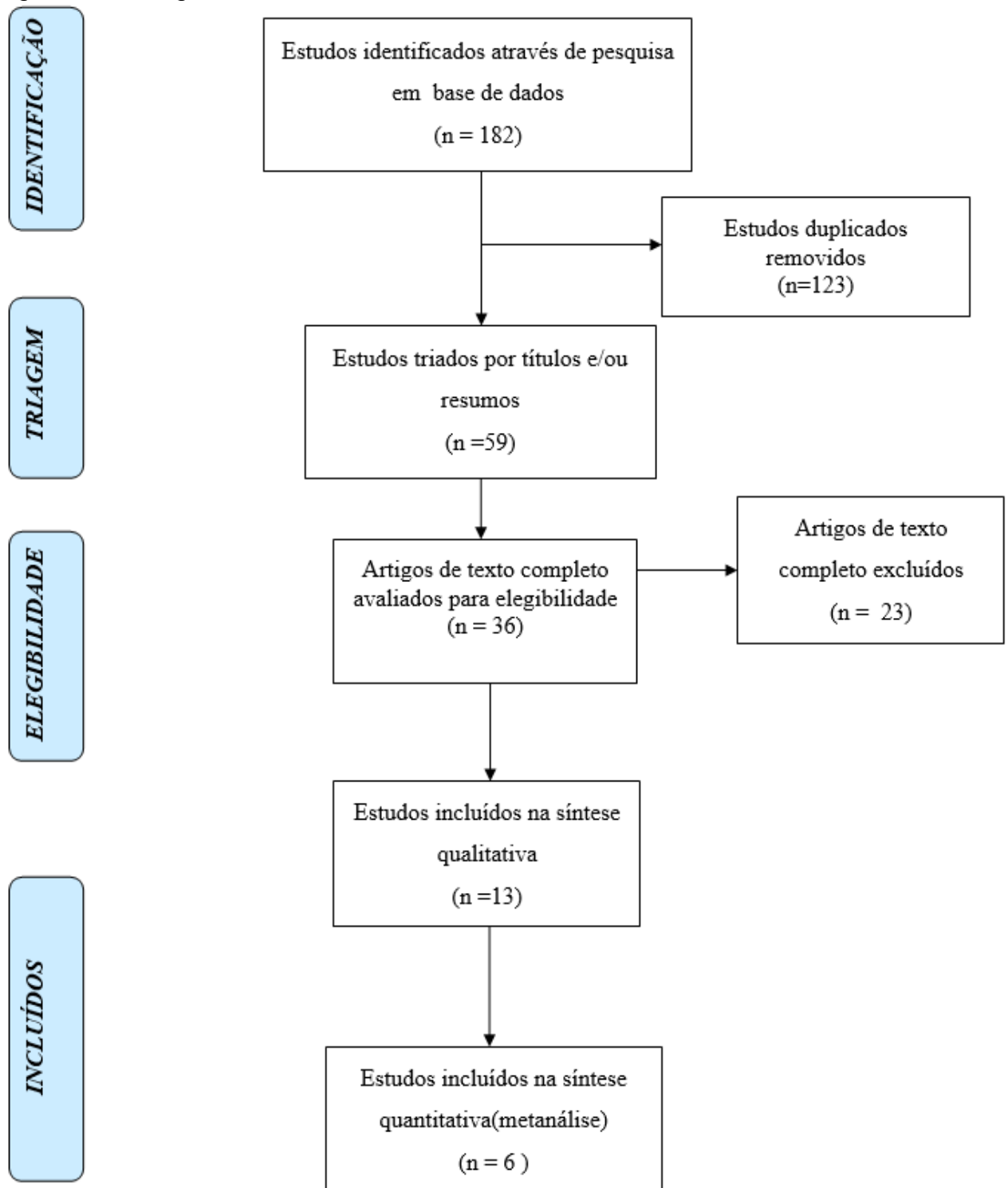
4 RESULTADOS

As buscas identificaram 182 estudos, sendo 44 estudos da base de dados PUBMED, 99 estudos do banco de dados LILACS, 34 estudos do banco de dados EMBASE e 5 estudos da literatura cinza. Após a triagem inicial, 123 estudos foram excluídos por duplicação. Dos 59 estudos triados por títulos e/ou resumos, 23 foram então excluídos por serem considerados irrelevantes para o tema estudado. No que diz respeito a leitura completa dos textos, 36 estudos foram incluídos, dos quais 23 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão (12 estudos sem os desfechos correspondentes, 8 estudos com desenhos errôneos, 1 estudo com a população alvo diferente da pesquisada, e 2 estudos não encontrados, que mesmo após solicitação, não foi obtida resposta dos autores). Assim, um total de 13 estudos foram incluídos em nossa revisão sistemática, sendo que apenas 6 reuniram os dados necessários de média e desvio-padrão e foram incluídos na metanálise. Buscou-se entrar em contato com os autores dos demais estudos para solicitação dos dados, mas não obtivemos resposta dos mesmos. Na Figura 3 está apresentado o fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática.

Dos 13 estudos incluídos na revisão sistemática, foram incluídos um total de 47 pacientes, com média de idade entre 1,78 a 25 anos em pacientes dos sexos masculino e feminino. Dos artigos incluídos em nossa análise qualitativa 8 foram do tipo relato de caso e 5 foram do tipo série de casos.

Os aminoácidos leucina, isoleucina, valina e aloisoleucina foram mensurados pré e pós o transplante hepático. Os detalhes relacionando os participantes e suas indicações clínicas ao transplante hepático, as mensurações dos aminoácidos, os tipos de doadores, a resposta dietética e neurológica ao transplante hepático dos estudos incluídos na revisão sistemática e metanálise são sumarizados na tabela 2.

Figura 3 - Fluxograma das diferentes fases da revisão sistemática



Fonte: elaborado pelo autor (2018).

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos

Primeiro autor, País,ano	Desenho do estudo	(n)	Sexo	Idade (anos)	Doador	Motivo do Transplante	Melhora Neurológica	Melhora da Dieta	AAS Pré-T				AAs Pós-T			
									Leuc	Isol	Val	Allo	Leuc	Isol	Val	Allo
Barshop et al.,EUA,2005	RC	1	M	25	DC/D	DM	NI	SIM/SR	544 (+234)	240 (+135)	286 (+118)	250 (+67)	203 (+36)	110 (+25)	280 (+54)	16 (+7)
Patel et al.,África do Sul,2015	RC	1	M	2	DVR	DM	SIM	SIM/SR	241.66	232.16	130.40	NI	203.48	122	206.10	NI
Shellmer et al.,EUA,2011	SC	14	M=10 F=4	8,76	NI	DM=11 NC=3	NÃO=8 SIM=5 IGUAL=1	NI	304.28	NI	NI	NI	155	NI	NI	NI
Aisha et al., Emirados Árabes,2015	RC	1	M	5,6	DVR	DM	NÃO	SIM/PR	1950	316	450	NI	122	53	145	NI
Badel et al.,EUA,2013	RC	1	F	24	DC/D	DM	NÃO	SIM/SR	577	185	500	88	201	133	287	10
Feier et al., Brasil,2014	RC	1	M	2	DVR/D	DM	NÃO	SIM/SR	846.20	NI	NI	NI	210	NI	NI	NI
Herden et al., Alemanha,2017	RC	1	F	21	DC/D	DM ETE	IGUAL	SIM/SR	646.20	213.80	390.40	95.80	194.20	108.50	351.60	6.90
Feier et al., Brasil,2016	SC	4	NI	2,4	DVR/D	DM	IGUAL=4	SIM/SR	224 (+306)	252 (+168)	468 (+273)	235 (+111)	143 (+44)	134 (+42)	197 (+80)	21 (+48)
Mohan et al., Índia, 2016	SC	2	M	2,6	DVR/D DVNR/D	DM	IGUAL=2	SIM/SR	313.50	NI	NI	NI	162.50	NI	NI	NI

Continua

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos

Primeiro autor, País,ano	Desenho do estudo	(n)	Sexo	Idade (anos)	Doador	Motivo do Transplante	Melhora Neurológica	Melhora da Dieta	Conclusão							
									AAs Pré-T				AAs Pós-T			
									Leuc	Isol	Val	Allo	Leuc	Isol	Val	Allo
Khanna et al., EUA, 2006	RC	1	M	25	DC/D	DM	IGUAL	SIM/SR	544 (+233)	240 (+135)	287 (+118)	255 (+66)	209 (+37)	116 (+33)	280 (+50)	16 (+7)
Strauss et al.,EUA,2006	SC	11	NI	NI	DC	NI	NÃO=4 IGUAL=7	SIM/SR	301 (+197.20)	237.50 (+96.60)	450.70 (+170.60)	NI	165.40 (+52.40)	108.90 (+57.30)	273.90 (+129.70)	NI
Díaz et al., Espanha, 2014	SC	8	M=6 F=2	1,78	DC	DNPM DM	SIM=3 NÃO=5	SIM/SR	608 (+516)	NI	NI	218 (+216)	225 (+78)	NI	NI	20
Bodner et al., Alemanha,2000	RC	1	F	7,4	DC	ISH	NI	SIM/SR	492 (+39)	NI	NI	NI	241 (+35)	169 (+41)	406 (+51)	14 (+5)

Fonte: elaborado pelo autor (2018).

RC= Relato de Caso; SC= Série de Casos; M=Masculino; F= Feminino; NI= Não Informado; DC/D: Doador Cadáver/Dominó; DVR= Doador Vivo Relacionado; DVR/D= Doador Vivo Relacionado/Dominó; DVNR/D= Doador Vivo Não Relacionado/Dominó; DC= Doador Cadáver; DM= Descompensação Metabólica; ETE= Evento TromboEmbólico; ISH: Insuficiência Hepática; DNPM= Distúrbio Neuro-psico-motor; SR= Sem Restrições, PR= Períodos de Restrições; AAs Pré-T= Aminoácidos Pré-Transplante; AAs Pós-T= Aminoácidos Pós-Transplante; Leuc= Leucina; Isol= Isoleucina; Val= Valina; Allo= Aloisoleucina.

4.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se o checklist de avaliação da qualidade de estudos de série de casos baseado no Painel de Delphi modificado (Tabela 3). Dos 13 estudos incluídos, 10 estudos tiveram seus objetivos claramente declarados no resumo, introdução ou na seção de métodos. Em todos os estudos primários as características dos participantes incluídos foram descritas, embora apenas 1 estudo tenha sido coletado de forma multicêntrica. Em seis deles os critérios de elegibilidade; inclusão ou exclusão dos participantes para participar dos estudos; foram claramente declarados. Todos os estudos tiveram sua intervenção (Transplante Hepático) claramente descrita. Sete deles usaram métodos apropriados para medir os desfechos, sendo que em apenas 1 estudo, os desfechos não foram medidos pré e pós-transplante. Apenas 4 estudos usaram testes estatísticos que avaliaram a relevância dos desfechos. Seis dos 13 estudos forneceram estimativas de variabilidade randômica nas análises dos dados dos desfechos. Finalmente apenas 2 estudos demonstraram claramente não ter conflitos de interesses ou fontes de financiamento.

Tabela 3 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Autor/Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Bodner et al.,2000	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	S	N	S	N
Diaz et al.,2014	S	S	N	S	N	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	S	N	N
Mohan et al.,2016	N	S	N	S	N	S	S	N	S	N	S	N	S	N	N	S	S	S
Khanna et al.,2006	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	N
Feier et al.,2016	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N
Herden et al.,2017	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N
Badell et al.,2013	S	S	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	N
Feier et al.,2014	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	N	N	S	N
Aisha et al.,2015	N	S	N	N	S	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	S	S	S
Shellmer et al.,2011	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N

Continua

Autor/Ano	Conclusão																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Patel et al., 2015	S	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	N	N	S	N
Barshop et al., 2005	N	S	N	N	S	S	S	N	N	N	S	N	N	N	S	N	S	N
Strauss et al., 2006	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N

Fonte: elaborado pelo autor (2018).

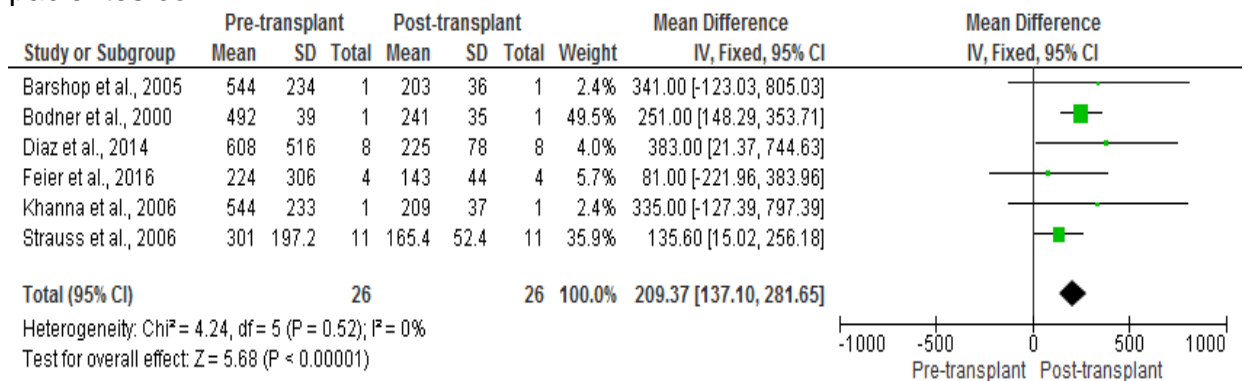
4.2 ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DE AMINOÁCIDOS DE CADEIA RAMIFICADA COMPARANDO-SE O PRÉ E O PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

Nessa metanálise 6 estudos foram incluídos, onde foram mensurados os aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina, valina e aloisoleucina nos períodos pré e pós o transplante hepático, como segue abaixo.

4.2.1 Leucina

Seis estudos (Barshop et al., 2005; Bodner et al., 2000, Diaz et al., 2014; Feier et al., 2016; Khanna et al., 2006 e Strauss et al., 2006) analisaram a concentração de leucina no plasma pré e pós transplante hepático nos pacientes com DXB (n=26). O resultado foi analisado por meio do uso do modelo efeito fixo, sendo a diferença de média de 209,37 (IC de 95% 137,10 a 281,65 P<0,00001). A heterogeneidade foi I²=0%. De particular importância, o transplante hepático foi associado a uma redução nos níveis de leucina no plasma (Figura 4).

Figura 4 - Concentrações de leucina no plasma Pré e Pós o Transplante Hepático em pacientes com DXB

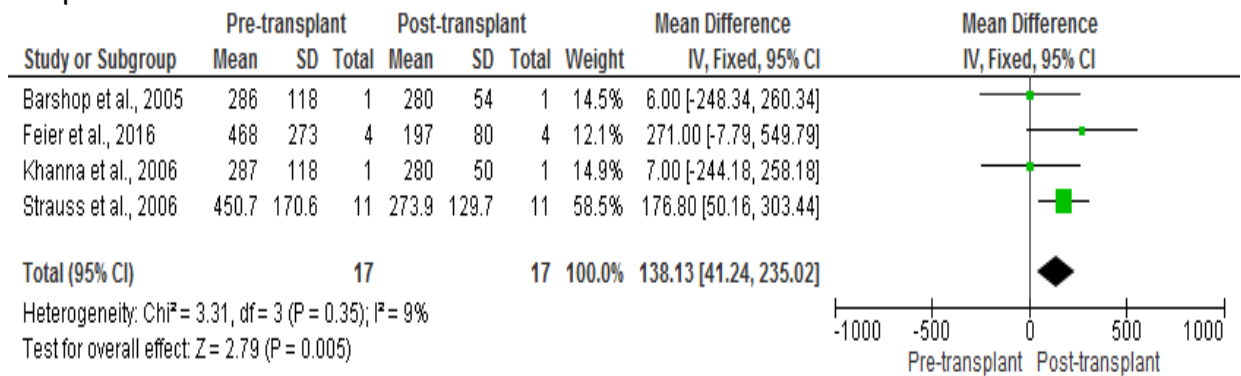


Fonte: elaborado pelo autor (2018)

4.2.2 Isoleucina

Quatro estudos (Barshop et al., 2005; Feier et al., 2016; Khanna et al., 2006 e Strauss et al., 2006) analisaram a concentração de isoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático nos pacientes com DXB (n=17). O resultado foi analisado por meio do uso do modelo efeito fixo, sendo a diferença de média de 127,18 (IC de 95% 68,36 a 186,00 P<0,0001). A heterogeneidade foi de I²=0%. O transplante hepático foi associado a uma redução nos níveis de isoleucina no plasma (Figura 5).

Figura 5 - Concentrações de isoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB

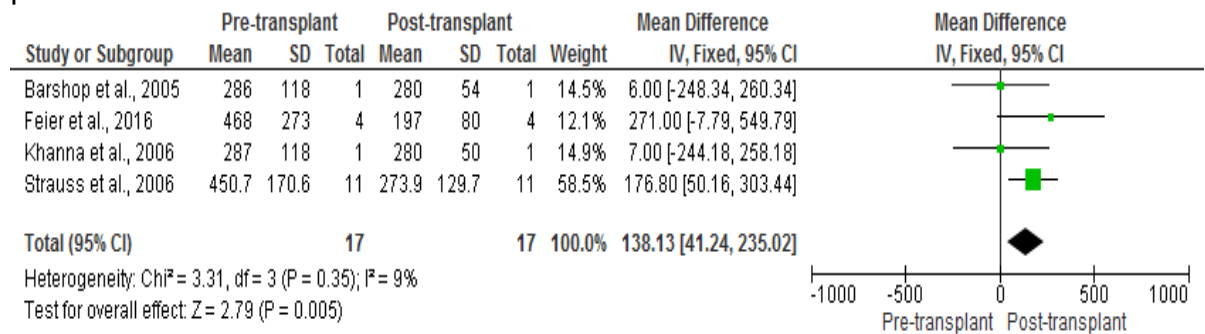


Fonte: elaborado pelo autor (2018).

4.2.3 Valina

Quatro estudos (Barshop et al., 2005; Feier et al., 2016; Khanna et al., 2006 e Strauss et al., 2006) analisaram a concentração de valina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático nos pacientes com DXB (n=17). O resultado foi analisado por meio do uso do modelo efeito fixo, sendo a diferença de média de 138,13 (IC de 95% 41,24 a 235,02 P=0,005). A heterogeneidade foi de I²=9%. O transplante hepático foi associado a uma redução nos níveis de valina no plasma (Figura 6).

Figura 6 - Concentrações de valina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB

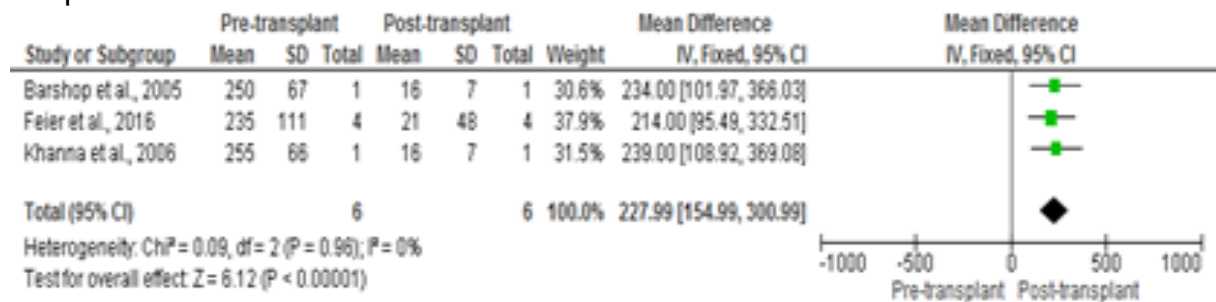


Fonte: elaborado pelo autor (2018).

4.2.4 Aloisoleucina

Três estudos (Barshop et al., 2005; Feier et al., 2016 e Khanna et al., 2006) analisaram a concentração de aloisoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático nos pacientes com DXB (n=6). O resultado foi analisado por meio do uso do modelo efeito fixo, sendo a diferença de média de 227,99 (IC de 95% 154,99 a 300,99 P<0,00001). A heterogeneidade foi de I²=0%. O transplante hepático foi associado a uma redução nos níveis de aloisoleucina no plasma (Figura 7).

Figura 7 - Concentrações de aloisoleucina no plasma Pré e Pós Transplante Hepático em pacientes com DXB



Fonte: elaborado pelo autor (2018).

4.3 RESPOSTA NEUROLÓGICA E QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À DIETA PÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PACIENTES COM DXB

A resposta neurológica foi avaliada qualitativamente nos estudos primários, os quais observaram: i) se houve melhora após o transplante hepático, ii) se houve piora ou iii) se não houve piora/melhora após a realização dos transplantes,

permanecendo o paciente com as mesmas condições neurológicas anteriores ao transplante. Neste ponto, 9 pacientes apresentaram melhora neurológica após o transplante hepático, 20 pacientes pioraram, 16 permaneceram inalterados após o transplante hepático e para 2 pacientes o quadro não era relatado.

Dos pacientes transplantados, 32 pacientes obtiveram uma vida com melhora na ingesta de calorias, sem restrições dietéticas, sendo que em apenas 1 paciente houve melhora na ingesta de calorias, porém com alguns picos de restrições dietéticas quando submetido ao estresse metabólico. Em 14 pacientes a melhora da qualidade dietética após o transplante não foi relatada.

4.4 INDICAÇÕES CLÍNICAS DO TRANSPLANTE E ANÁLISE DOS DOADORES PARA PACIENTES COM DXB

Os estudos incluíram doadores vivos relacionados, doadores vivos não relacionados e doadores cadáveres, sendo que em 11 casos os transplantes foram realizados com efeito dominó. A maioria dos doadores de fígado era cadáveres (24 casos), seguidos por doadores vivos relacionados (8 casos) e doadores vivos não relacionados (1 caso). Em 14 casos não houve relato do tipo de doador. A maioria absoluta dos casos tiveram como indicação para o transplante hepático as descompensações metabólicas (32 casos), tendo apenas 1 caso de indicação por eventos tromboembólicos, 1 caso por distúrbios neuro-psico-motores e 1 caso por insuficiência hepática aguda por hepatite A. Nos demais não foi informado o motivo do transplante.

5 DISCUSSÃO

Na prática clínica atual, a DXB é uma doença rara, podendo porém, causar sérios problemas neurológicos e até mesmo a morte aos pacientes acometidos (Herden, 2017). Apesar dos progressos nos manejos médicos e nutricionais, poucos pacientes são totalmente responsivos ao tratamento clínico atual. O risco de prejuízo neurológico mesmo em vigência de tratamento adequado, com restrição dietética e monitoramento dos AACR de perto é elevado. Descompensações metabólicas poderão ocorrer em qualquer situação de estresse, tornando-se impossível prevenir completamente injúrias cerebrais severas (Herden, 2017). Além disso, restrições dietéticas e situações que geram estresse oxidativo podem exercer efeitos deletérios durante o período de rápido crescimento da infância, contribuindo ainda mais para o prejuízo cerebral. Nesse contexto, o transplante hepático vem tornando-se uma opção de tratamento para a DXB, com o intuito de melhorar os desfechos neurocognitivos para esses pacientes, mesmo em detrimento dos riscos da imunossupressão decorrente do uso das medicações contra a rejeição aos quais os pacientes submetidos ao transplante fazem uso.

Nosso estudo avaliou a melhora metabólica dos pacientes com DXB após o transplante hepático, analisando os valores pré e pós-transplante hepático dos aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina, valina e aloisoleucina. Nossos resultados demonstram uma redução estatisticamente significativa em todos os aminoácidos de cadeia ramificada após os pacientes serem submetidos ao transplante hepático. Os dados corroboram com Mazariegos e colaboradores, (2012), os quais observaram que apenas 5% de atividade geral da enzima DCACR seria suficiente para evitar maciço acúmulo de AACR. O fígado apresenta 9 a 13% de atividade da enzima DCACR, sendo o responsável pela degradação dos AACR nos pacientes pós transplante, resultando em níveis normais de leucina, valina e isoleucina. Entretanto os níveis de aloisoleucina, sub-produto da transaminação da L-isoleucina (Schadewaldt et al., 2000), permaneceram presentes, apesar de diminuídos; visto que este é um marcador patognomônico da doença. Isso corrobora os achados de Kadowaki e Knox de 1982, os quais experimentalmente demonstraram que embora a maioria dos cetoácidos sejam exportados ao fígado, há normalmente uma significativa quantidade de descarboxilação de AACR ocorrendo no músculo esquelético. Entre os tecidos extra-hepáticos deficientes metabolicamente em

pacientes com DXB, o músculo esquelético é a principal fonte para a aloisoleucina no sangue dos pacientes. A marcada presença de aloisoleucina pode ser explicada por alguma inibição do catabolismo geral da aloisoleucina no fígado transplantado devido a presença de relativamente maiores concentrações de outros AACR. (Schadewaldt et al., 2000). A presença desse aminoácido, entretanto, não altera a evolução de melhora metabólica, dietética e clínica vista nos pacientes submetidos ao transplante hepático.

Cerca de 68% dos transplantados obtiveram uma vida com dieta livre sem restrições dietéticas, sendo que apenas em 1 caso (2,13%) dos transplantados a ingesta dietética embora livre, exibia picos de restrições quando o paciente era submetido a situações de estresse. Os demais 29,79% não foram avaliados pelos estudos primários. Em vista destes dados, podemos então sugerir que o transplante hepático trouxe melhorias na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao transplante, pelo menos do ponto de vista dietético.

Descompensação metabólica, mesmo em vigência do tratamento clínico adequado, representou 63,83% das indicações do transplante hepático, visto que em 29,78% dos pacientes as indicações não foram informadas. Outras 3 patologias: eventos trombo-embólicos, distúrbios do desenvolvimento neuro-psico-motor e insuficiência hepática aguda, totalizaram 6,36% das indicações dos transplantes hepáticos. Isso vem a comprovar que, apesar dos melhores esforços de manutenção desses pacientes em um restrito regime dietético, o paciente está sempre em risco de descompensação metabólica aguda com crises cerebrais importantes, inclusive com distúrbio funcional cerebral, podendo ocasionalmente levar o paciente a prolongada hospitalização e aumentados gastos (Shellmer, 2011). Mohan e colaboradores, em 2016, relataram que 29% dos pacientes com DXB entre 6 e 12 anos de idade requerem medicações psicoestimulantes para desordem de déficit de atenção e hiperatividade, e 37% dos acima de 12 anos, tem sido tratados com medicações psicotrópicas, mais comumente antidepressivos.

De todos os pacientes em nosso estudo submetidos ao transplante hepático 51,06% foram de doadores cadáveres, sendo que doadores vivos relacionados corresponderam a 17,02% dos doadores e doadores vivos não relacionados corresponderam a 2,12%. Os demais 29,79% o tipo de doador não foi informado pelos estudos primários. Badell e colaboradores, em 2013, sugerem que o doador cadáver na DXB é clinicamente tolerável com quase-normal a normal

metabolismo dos AACR nos receptores hepáticos. Apesar da disponibilidade de órgãos cadavéricos na população pediátrica ser limitada, segue a maioria dos doadores hepáticos sendo cadáveres.

Pode-se surgir aqui ainda, uma importante fonte de enxertos para mitigar a escassez de doadores cadáveres, presente em quase todos os países, que são os doadores vivos relacionados ou não relacionados, com resultados precoces sugerindo que enxertos de doadores vivos relacionados ou não relacionados são comparáveis aqueles de doadores cadáveres no tratamento da DXB. Feier e colaboradores, (2014), apontam que o uso de doadores vivos relacionados para DXB são efetivos. Como esse não foi o objetivo do presente estudo novas pesquisas necessitam ser realizadas antes de mais definitivas conclusões a esse respeito.

Cabe destacar ainda que foram 23,40% dos transplantes realizados com efeito dominó. No paciente com DXB, o fígado é estrutural e funcionalmente normal e pode ser usado como enxerto para um transplante hepático dominó. Segundo Patel e colaboradores, em 2015, os pacientes que recebem o transplante hepático dominó são aqueles cujas patologias têm baixa prioridade na lista de espera para transplante hepático, e com expectativa de vida mais curta que o tempo requerido para o desenvolvimento dos sintomas da doença metabólica subjacente do doador dominó. De fato, o receptor do enxerto dominó não desenvolverá a doença, pois o metabolismo dos aminoácidos ocorrerá em outros tecidos que não o fígado (Roda et al, 2018). Khanna e coautores, (2006), também demonstraram que o fígado de um paciente com clássica DXB pode ser transplantado com sucesso em um receptor sem consequências adversas para a homeostasia dos aminoácidos. Não obstante, novos estudos relacionados ao transplante hepático dominó necessitam ser realizados para melhor definição de sua eficácia.

Mazariegos e coautores, em 2012, relataram excelente sobrevida dos pacientes e dos enxertos em pacientes submetidos a transplante hepático por DXB. Eles observaram que o transplante hepático ortotópico poderia parar mas não reverter a progressão do dano cerebral, com seus resultados sugerindo o transplante hepático como uma estratégia neuroprotetiva na DXB. Em nosso estudo encontramos 19,14% com melhora do padrão neurológico, 34,04% com inalteração do padrão neurológico e 42,55% dos pacientes estudados com piora do padrão neurológico. Parece razoável estabelecer que a taxa de melhora neurológica pós-transplante não é alta, entretanto a inalteração do quadro neurológico parece ser significativa, pois não haverá

progressão dos danos cerebrais. Nesse sentido, 53,54% dos pacientes submetidos ao transplante hepático não apresentaram evolução dos danos cerebrais, corroborando os resultados vistos por Mazariegos e coautores, em 2012, de que o transplante hepático sugere ser uma medida neuroprotetiva na DXB. Aqui podemos então sugerir que, apesar de nosso estudo não ter relacionado a idade a qual o paciente é submetido ao transplante hepático ao padrão neuroprotetivo do transplante, parece-nos evidente estabelecer que quanto mais precoce a realização do transplante hepático, sem que os danos neurológicos tenham acontecido, menores poderão ser os danos causados pela DXB.

Nosso estudo não avaliou os riscos da mortalidade operatória e das complicações pós-operatórias do transplante hepático, associadas ao uso crônico dos imunossupressores e da imunossupressão per se, situações que devem ser explicitamente apresentadas aos familiares e pacientes em contraponto ao sucesso sugerido pelo transplante. Informações detalhadas da decisão do manejo clínico versus o manejo cirúrgico devem ser sempre apresentadas aos pais das crianças, fazendo estes o julgamento sobre a qualidade de vida, riscos à saúde e carga financeira; aqui também não avaliada pelo presente estudo; associando as acuradas informações aos riscos e implicações prognósticas.

Com isso podemos sugerir que o transplante hepático é uma ferramenta útil e eficaz no tratamento da DXB. Apesar da carga e riscos da quimioprofilaxia da rejeição pertinente aos transplantados, traz melhorias na qualidade de vida do ponto de vista dietético e na maioria dos pacientes um fator neuroprotetivo, desde que realizado precocemente. Contudo, nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, segundo a Oxford Centre for Evidences-Based Medicine (OCBEM), 2011, nosso estudo tem Nível de Evidência 4 e Grau de Recomendação C, devido aos artigos primários serem do tipo relato de caso e série de casos. Isso deve-se a raridade da doença em análise, visto a dificuldade em realizar-se estudos mais amplos. Segundo, nós incluímos uma ampla variação de idade de participação (1,78 - 25 anos) em uma pequena amostra, a qual limitou nossa capacidade de explorar o possível impacto da idade nos desfechos. Terceiro, nosso n (47) foi muito pequeno, dificultando maiores avaliações em relação ao tipo de doador e neuroproteção relacionados ao transplante. Por fim, nós não fomos capazes de comparar pacientes que não realizaram o transplante com aqueles que os realizaram. Recomendamos, portanto, realizar novos estudos para melhor afirmação das hipóteses.

6 CONCLUSÕES

O estudo fornece achados que indicam o transplante hepático como potencial alternativa ao tratamento clínico para os pacientes que sofrem da DXB. Podemos afirmar que os níveis de AACR significativamente diminuem com o transplante hepático e ocorre melhora metabólica e de qualidade de vida. Entretanto, deve-se levar em consideração que o transplante hepático traz uma morbi-mortalidade considerável, como também a necessidade de imunossupressão e seus eventuais eventos adversos, devendo esses fatores serem levados em consideração na decisão final sobre o regime de tratamento a ser empregado. Portanto, estudos futuros deverão ser realizadas para melhor compreensão deste tópico.

REFERÊNCIAS

- Aisha AS, Baker A, Dhawan A, Hertecant J. Acute Metabolic Crises in Maple Syrup Urine Disease after liver transplantation from a Related Heterozygous living Donor. **JMD Reports** 2015; 28 April 2016.
- Araújo P, Wassermann GF, Tallini K, Furlanetto V, Vargas CR, Wannmacher CM, Dutra-Filho CS, Wyse AT, Wajner M. Reduction of large neutral amino acid levels in plasma and brain of hyperleucinemic rats. **Neurochem Int.** 2001; 38:529–37.
- 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. **Elsevier Inc, Transplantation Proceedings**, 2013; 45:806-809.
- Barshop BA, Khanna A. Domino hepatic transplantation in maple syrup urine disease. **N Engl J Med.** 2005.;353(22):2410-1.
- Boado RJ, Li JY, Nagaya M, Zhang C, Pardridge WM. Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 1999; 96:12079–84.
- Bodner-Leidecker A, Wendel U, Saudubray JM, Schadewaldt P. Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. **J Inherit Metab Dis.** 2000; 23:805–18.
- Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. **Hum Mol Genet.** 2014;23(R1):R1-8.
- Chuang DT, Shih VE. Disorders of branched chain amino acid and ketoacid metabolism. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. **New York: McGraw-Hill.** 2001p.1791-2006.
- Chuang JL, Wynn RM, Moss CC, Song JL, Li J, Awad N, Mandel H, Chuang DT. Structural and biochemical basis for novel mutations in homozygous Israeli maple syrup urine disease patients: a proposed mechanism for the thiamin-responsive phenotype. **J Biol Chem.** 2004; 279:17792–800.
- Diaz VM, Camarena C, de La Vega A, Martínez-Pardo M, Diaz C, Lopez M, Hernández F, Andrés A, Jara P. Liver Transplantation for classical Maple Syrup Urine Disease: Long-Term follow-up. **JPGN**, 2014; vol:59-number 5.
- Dodd PR, Williams SH, Gundlach AL, Harper PA, Healy PJ, Dennis JA, Johnston GA. Glutamate and gamma-aminobutyric acid neurotransmitter systems in the acute phase of maple syrup urine disease and citrullinemia encephalopathies in newborn calves. **J Neurochem.** 1992; 59:582–90.
- Feier FH, Miura IK, Fonseca EA, Porta G, Pugliese R, Porta A, Schwartz, Margutti

AVB, Camelo Jr. JS, Yamaguchi SN, Taveira AT, Candido H, Benavides M, Danesi V, Guimarães T, Kondo M, Chapchap P, Seda Neto J. Successful domino liver transplantation in maple syrup disease using a related living donor. **Braz J Med Res**, 2014; 47(6).

Feier F, Schwartz IV, Benkert AR, Seda Neto J, Miura I, Chapchap P, da Fonseca EA, Vieira S, Zanotelli ML, Pinto e Vairo F, Camelo JS Jr, Margutti AV, Mazariegos GV, Puffenberger EG, Strauss KA. Living related versus deceased donor liver transplantation for maple syrup urine disease. **Mol Genet Metab**. 2016;117(3):336-43.

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. **Mol Genet Metab**. 2014 Jul;112(3):210-7.

Gjedde A, Crone C. Biochemical modulation of blood-brain barrier permeability. **Acta Neuropathol Suppl (Berl)**. 1983; 8:59–74.

Hall TR, Wallin R, Reinhart GD, Hutson SM. Branched chain aminotransferase isoenzymes. Purification and characterization of the rat brain isoenzyme. **J Biol Chem**. 1993;268(5):3092-8.

Hamoy LGC, Chiong MAD, Estrada SC, Cordero CP. Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing country. **J Community Genet**. 2017 Jan;8(1):9-15.

Harris-Haman P, Brown L, Massey S, Ramamoorthy S. Nurses Womens Health. Implications of Maple Syrup Urine Disease in Newborns. 2017 Jun - Jul;21.

Heindel W, Kugel H, Wendel U, Roth B, Benz-Bohm G. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects metabolic decompensation in maple syrup urine disease. **Pediatr Radiol**. 1995; 25:296–9.

Herber S. **Doença da Urina do Xarope do Bordo no Brasil: Um Panorama das duas Últimas Décadas (Dissertação de Mestrado)**. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012.

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; 21(06) e 12993.

Imtiaz F, Al-Mostafa A, Allam R, Ramzan K, Al-Tassan N, Tahir AI, Al-Numair NS, Al-Hamed MH, Al-Hassnan Z, Al-Owain M, Al-Zaidan H, Al-Amoudi M, Qari A, Balobaid A, Al-Sayed M. Twenty novel mutations in BCKDHA, BCKDHB and DBT genes in a cohort of 52 Saudi Arabian patients with maple syrup urine disease. 2017; 7; 11:17-23.

Indo Y, Kitano A, Endo F, Akaboshi I, Matsuda I. Altered kinetic properties of the branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex due to mutation of the beta-subunit of the branched-chain alpha-keto acid decarboxylase (E1) component in

lymphoblastoid cells derived from patients with maple syrup urine disease. **J Clin Invest.** 1987;80(1):63-70.

Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. **Neuroradiology.** 2003; 45:393–9.

Jouvet P, Poggi F, Rabier D, Michel JL, Hubert P, Sposito M, Saudubray JM, Man NK. Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. **J Inherit Metab Dis.** 1997; 20:463–72.

Jouvet P, Jugie M, Rabier D, Desgres J, Hubert P, Saudubray JM, Man NK. Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease. **Intensive Care Med.** 2001; 27:1798–806.

Kadowaki H, Knox WE Cytosolic and mitochondrial isozymes of branched-chain amino acid aminotransferase during development of the rat. **Biochem J.** 1982 202:777.

Kamei A, Takashima S, Chan F, Becker LE. Abnormal dendritic development in maple syrup urine disease. **Pediatr Neurol.** 1992; 8:145–7.

Khanna A, Hart M, Nyhan WL, Hassanein T, Panyard-Davis J, Barshop BA. Domino liver transplantation in maple syrup urine disease. **Liver Transpl.** 2006 May;12(5):876-82.

Killian DM, Chikhale PJ. Predominant functional activity of the large, neutral amino acid transporter (LAT1) isoform at the cerebrovasculature. **Neurosci Lett.** 2001; 306:1–4.

Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative united network for organ sharing experience. **J Pediatric.** 2012;160:e111.

Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A New Syndrome: Progressive Familial Infantile Cerebral Dysfunction associated with an unusual urinary substance. **Pediatrics,** 1954; Nov; 14(5):462-7.

Ministério da Saúde (BR), **Triagem Neonatal Biológica.** Manual Técnico, 1ª edição, 2016.

Mohan N, Karkra S, Rastogi A, Vohra V, Soin AS. Living donor liver Transplantation in maple syrup urine disease- Case series and world's youngest domino liver donor and recipient. **Pediatric Transplant** 2016, 20:395-400.

Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. **Pediatrics.** 2002; 109:999-1008.

Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, Strauss KA. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. **J Clin**

Invest 2013, Apr;123(4):1809-20.

Nellis MM, Kasinski A, Carlson M, Allen R, Schaefer AM, Schwartz EM, Danner DJ. Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. **Mol Genet Metab.** 2003; 80:189–95.

Patel N, Loveland J, Zuckerman M, Moshesh P, Britz R, Botha J, Heterozygote to homozygote related living donor liver transplantation in maple syrup urine disease: A case report. **Pediatric Transplant**, 2015; 19: E62-E65.

Prensky AL, Moser HW. Brain lipids, proteolipids, and free amino acids in maple syrup urine disease. **J Neurochem.** 1966; 13:863–74.

Puffenberger EG. Genetic heritage of the Old Order Mennonites of southeastern Pennsylvania. **Am J Med Genet C Semin Med Genet.** 2003;121C:18–31.

Puliyanda DP, Harmon WE, Peterschmitt MJ, Irons M, Somers MJ. Utility of hemodialysis in maple syrup urine disease. **Pediatr Nephrol.** 2002; 17:239–42.

Roda KMO, Vincenzi R, Fonseca EA, Benavides M, Turine P, Afonso RC, Tonon T, Schwartz I, Miura IK, Pugliese R, Porta G, Chapchap P, Neto JS. Domino Liver Transplant in Maple Syrup Urine Disease: Technical Details of Cases in which the First Surgery Involved a Living Donor. **Transplantation.** 2018 May 25.

Rojas PPL, Obando SF. Genetic and Metabolic Urgencies in the Neonatal Intensive Care Unit: Maple Syrup Urine Disease. **Nutr Hosp.** 2015 1;32(1):420-5.

Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: Diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly W, et al, editores. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases.* **New York**; 2001. p. 327-400.

Schadewaldt P, Bodner-Leidecker A, Hammen HW, Wendel U. Formation of L-alloisoleucine in vivo: a [¹³C]isoleucine study in man. **Pediatric Res** 2000; 45:271-277.

Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. **Nephrol Dial Transplant.** 1999; 14:910–8.

Shellmer DA, deVito Dabbs A, Dew MA, Noll RB, Feldman H, Strauss K, Morton DH, Vockley G, Mazarigos GV. Cognitive and Adaptive Functioning after Liver Transplantation for Maple Syrup Urine Disease: A Case Series. **Pediatric Transplant**, 2011 February; 12(1):58-64.

Sgaravatti AM, Rosa RB, Schuck PF, Ribeiro CA, Wannmacher CM, Wyse AT, Dutra-Filho CS, Wajner M. Inhibition of brain energy metabolism by the alpha-keto acids accumulating in maple syrup urine disease. **Biochim Biophys Acta.** 2003; 1639:232–8.

Smith QR, Takasato Y. Kinetics of amino acid transport at the blood-brain barrier studied using an in situ brain perfusion technique. **Ann N Y Acad Sci.** 1986; 481:186–201.

Strauss KA, Morton DH. Branched-chain ketoacyl dehydrogenase deficiency: maple syrup disease. **Curr Treat Options Neurol**. 2003; 5:329–41.

Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH. Maple Syrup Urine Disease Editors In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editores. Source GeneReviews® [Internet]. **Seattle: University of Washington**, 2006; p.1993-2017.

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;6(3):557-64.

Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shellmer D, Moser AB, Morton DH. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. **Mol Genet Metab**. 2010; 99:333–45.

Takano C, Ishige M, Ogawa E, Usui H, Kagawa R, Tajima G, Fujiki R, Fukao T, Mizuta K, Fuchigami T, Takahashi S. A case of classical maple syrup urine disease that was successfully managed by living donor liver transplantation. **Pediatr Transplant**. 2017;21(5).

Van Rijt WJ, Jager EA, van Spronsen FJ, de Koning T, Heiner-Fokkema MR, Derks TG. Neonates at risk of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a perinatal protocol for use before population neonatal screening test results become available. **Genet Med**. 2016;18(12):1322-1323.

Wendel U, Saudubray JM, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. **Eur J Pediatr**. 1999; 158 Suppl 2:S60–4.

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

Yoshino M, Aoki K, Akeda H, Hashimoto K, Ikeda T, Inoue F, Ito M, Kawamura M, Kohno Y, Koga Y, Kuroda Y, Maesaka H, Murakamisoda H, Sugiyama N, Suzuki Y, Yano S, Yoshioka A. Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: a multi-center study. **Pediatr Int**. 1999; 41:132–7.

Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Lazarow A, Nissim I. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. **J Nutr**. 2005; 135:1531S–8S.

Zinnanti WJ, Lazovic J, Griffin K, Skvorak KJ, Paul HS, Homanics GE, Bewley MC, Cheng KC, Lanoue KF, Flanagan JM. Dual mechanism of brain injury and novel treatment strategy in maple syrup urine disease. **Brain**. 2009; 132:903–18.