



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA
MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
ATENÇÃO INTEGRAL AO PACIENTE COM NECESSIDADES
ESPECIAIS



POLLYANA AMARAL BRAZ PAULINO

QUADRO CLÍNICO, ESTADO NUTRICIONAL E CONSUMO
ALIMENTAR DE PACIENTES COM DOENÇA DA URINA
DE XAROPE DE BORDO: RELATOS DE CASOS

UBERLÂNDIA

2020

POLLYANA AMARAL BRAZ PAULINO

QUADRO CLÍNICO, ESTADO NUTRICIONAL E CONSUMO
ALIMENTAR DE PACIENTES COM DOENÇADA URINA DE
XAROPE DE BORDO: RELATOS DE CASOS

Artigo apresentado à Comissão de Trabalho de Conclusão de Residência da Universidade Federal de Uberlândia como exigência para conclusão do Programa de Residência Multiprofissional e para obtenção do título de especialista em Atenção Integral ao Paciente com Necessidades Especiais.

Orientadora:
Dr^a Geórgia das Graças Pena

UBERLÂNDIA
2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Residência
Multiprofissional

Avenida Para, 1720 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG,
CEP 38400-902
Telefone: 34 3225-8604 - Bloco 2U - Sala 23



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Às 14 horas e 00 minutos do dia 11 de dezembro de 2020, online por vídeo conferência, reuniu-se em sessão pública, a Banca Examinadora de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência TCR: *“ASPECTOS NUTRICIONAIS DA DOENÇA DA URINA DE XAROPE DE BORDO: RELATOS DE CASOS DE PACIENTES ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO DE GENÉTICA”*. de autoria do(a) residente **Pollyana Amaral Braz Paulino**. A Banca Examinadora é composta por: Orientador(a) e presidente da banca: **Profa. Dra. Geórgia das Graças Pena, nutricionista - FAMED/UFU**; membros titulares: **Profa. Dra. Fabiana Sodré de Oliveira, cirurgiã dentista - FO/UFU**; **Profa. Dra. Érica Rodrigues Mariano de Almeida Rezende, médica - FAMED/UFU** e suplente **Dra. Cinara Knychala Muniz, nutricionista - FAMED/UFU**. Iniciando os trabalhos o(a) presidente, concedeu a palavra ao(a) residente por 15 minutos, para exposi o de seu trabalho, tendo 5 minutos de acréscimo. A seguir, o(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos ( s) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) residente por, no máximo, 10 minutos cada, tendo sido assegurado a eles igual tempo para resposta. Terminada a argui o que se desenvolveu dentro dos termos regulamentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado, considerando o(a) residente:

APROVADA.

Com as seguintes recomenda es: Observar corre es sugeridas pela Banca Examinadora.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários   obten o do título de Especialista.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Érica Rodrigues Mariano De Almeida Rezende, Professor(a) do Magistério Superior**, em 11/12/2020, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com

fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geórgia das Graças Pena, Professor(a) do Magistério Superior**, em 11/12/2020, às 15:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiana Sodre de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 14/12/2020, às 17:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_confirmer&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2440616** e o código CRC **BD163578**.

QUADRO CLÍNICO, ESTADO NUTRICIONAL E CONSUMO ALIMENTAR DE PACIENTES COM DOENÇA DA URINA DE XAROPE DE BORDO: RELATOS DE CASOS

Pollyana Amaral Braz Paulino¹, Maiara Frizo Turatti¹, Luiz Roberto da Silva², Geórgia das Graças Pena^{1,*}

¹ Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

pollyanaa_amaral@gmail.com, maiaraft@hotmail.com, georgia@ufu.br

² Médico Geneticista e Pediatra no Hospital de Clínica da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

luizsilva.dr@gmail.com

Palavras do resumo: 246

Palavras do texto principal: 3578

Tabelas: 5

Título Resumido: ASPECTOS NUTRICIONAIS DA DOENÇA DA URINA DE XAROPE DE BORDO: RELATOS DE CASOS.

Palavras chaves: Erros Inatos do Metabolismo; Doença da Urina de Xarope de Bordo; Aminoácidos de Cadeia Ramificada; Composição Corporal; Relatos de Casos.

***Autor correspondente:** Geórgia das Graças Pena; Av. Pará, 1720, 2U; CEP: 38.405-320, Campus Umuarama, Uberlandia – MG. Telefone:+55 34 3225-8584, Email: georgia@ufu.br ; georgiapena@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Doença da Urina de Xarope de Bordo (DXB) ou Leucinose é um erro inato do metabolismo ocasionado pela deficiência enzimática no complexo da desidrogenase dos alpha-cetoácidos de cadeia ramificada, levando ao acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), que são tóxicos ao organismo em altas concentrações. Parte do tratamento se baseia no controle dietético e redução da ingestão dos AACR. **Objetivos:** Descrever o quadro clínico, avaliar o estado nutricional e o consumo alimentar de dois pacientes com DXB. **Métodos:** Foram selecionados dois pacientes com diagnóstico da DXB, com os quais foram realizados entrevista, avaliação nutricional, análise de composição corporal e avaliação do consumo alimentar (questionário de frequência alimentar e recordatórios de 24 horas (R24h). A partir do R24h foram calculados os teores de energia, macronutrientes, micronutrientes, AACR e fibras totais consumidos). Para avaliação do quadro clínico foram realizadas consultas nos registros de prontuário. **Resultados:** Os dois pacientes apresentaram manifestações de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM), com deficiência intelectual. Em relação ao estado nutricional, observou-se sobrepeso em um paciente e baixo peso em outro, além de baixa capacidade funcional em ambos. A avaliação dietética identificou um padrão monótono de alimentos; baixa ingestão de energia, proteínas, vitaminas e minerais, além de consumo elevado de AACR por um dos pacientes. **Conclusão:** Os dois pacientes apresentaram deficiência no desenvolvimento, com deficiência intelectual, alterações no estado nutricional (baixo peso e sobrepeso), baixa capacidade funcional, além de baixa ingestão de energia, de macronutrientes e micronutrientes bem como no consumo alimentar.

Palavras-chave: Erros Inatos do Metabolismo; Doença da Urina de Xarope de Bordo; Aminoácidos de Cadeia Ramificada; Composição Corporal; Relatos de Casos.

ABSTRACT

Introduction: Maple Syrup Urine Disease (DXB) or Leukinosis is an innate metabolism error caused by enzyme deficiency in the dehydrogenase complex of branched-chain alpha-keto acids, leading to the accumulation of branched-chain amino acids (AACR). These are toxic to the body in high concentrations. Part of the treatment is based on dietary control and reduced intake of AACR. **Objectives:** To describe the clinical condition, assess the nutritional status and food consumption of two patients with DXB. **Methods:** Two patients diagnosed with DXB were selected. Interviews, nutritional assessment, body composition analysis and food consumption assessment were carried out (food frequency questionnaire and 24-hour recalls (R24h). From R24h, energy, macronutrients, micronutrients, AACR and fiber contents were calculated total consumed). To assess the clinical condition, consultations were made in the medical records. **Results:** Both patients had manifestations of Neuropsychomotor Development Delay (NPMDD), with intellectual disability. Regarding nutritional status, overweight was observed in one patient and underweight in another, in addition to low functional capacity in both. The dietary assessment identified a monotonous pattern of food; low intake of energy, proteins, vitamins and minerals, in addition to high consumption of AACR by one of the patients. **Conclusion:** Both patients had developmental disabilities, with intellectual disabilities, changes in nutritional status (underweight and overweight), low functional capacity, in addition to low energy, macronutrient and micronutrient intake as well as food consumption.

Key words: Inborn Errors of Metabolism; Maple Syrup Urine Disease; Branched Chain Amino Acids; Body Composition; Case Reports.

ABREVIATURAS

DXB- Doença da Urina de Xarope de Bordo

EIM- Erros Inatos do Metabolismo

AACR- Aminoácidos de Cadeia Ramificada

P01- Paciente 01

P02- Paciente 02

DCT- Dobra Cutânea Tricipital

DCS- Dobra Cutânea Subescapular

CB- Circunferência do Braço

CMB- Circunferência Muscular do Braço

AMB- Área Muscular do Braço

AGB- Área de Gordura do Braço

MGC- Massa de Gordura Corporal

MLG- Massa Livre de Gordura

BIA- Bioimpedância

AF- Ângulo de Fase

QFA- Questionário de Frequência Alimentar

R24h- Recordatório de 24 horas

DRI- *Dietary Reference Intakes*

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

ADNPM- Atraso do Desenvolvimento Neuropsicomotor

IMC- Índice de Massa Corporal

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Métodos.....	10
2.1 Coleta de dados.....	10
2.2 Avaliação antropométrica e classificação do estado nutricional.....	10
2.3 Avaliação da capacidade funcional.....	11
2.4 Avaliação do consumo alimentar.....	11
2.5 Análise estatística.....	13
3. Resultados.....	13
3.1 Caracterização da amostra.....	13
3.2 Avaliação antropométrica.....	14
3.3 Avaliação do consumo alimentar.....	15
4. Discussão.....	17
5. Conclusão.....	19
6. Referências.....	21

1- INTRODUÇÃO

A estimativa de incidência mundial da Doença da Urina de Xarope de Bordo (DXB) é de 1:185.000 recém-nascidos (CHUANG, SHIH, 2001). No Brasil, não existem dados sobre o número de afetados. A DXB, também chamada de Leucinose ou Cetoacidúria de cadeia ramificada, foi descrita pela primeira vez em 1954 e consiste em um erro inato do metabolismo (EIM), do tipo aminoacidopatia, de herança autossômica recessiva, caracterizada pelo aumento acentuado na concentração sérica dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR): leucina, isoleucina e valina (MENKES et al., 1954). Essa elevação é ocasionada pela deficiência do complexo enzimático desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada, do inglês *branched chain keto acid dehydrogenase*, que é necessário para a metabolização desses compostos (CHUANG, SHIH, 2001; MARTINS et al., 2006).

A DXB pode ser classificada, de acordo com a idade de início dos sintomas, a gravidade e a manifestação da doença, nas formas “clássica” e “variantes”. A forma clássica é a mais grave e se manifesta no período neonatal, enquanto as formas variantes dividem-se em quatro: intermediária, intermitente, responsiva à tiamina e deficiente em lipoamida desidrogenase E3. 1) Intermediária: geralmente, os sintomas e manifestações clínicas não aparecem no período neonatal, acontecendo entre 5 meses e 7 anos de idade, sendo as manifestações mais graves da forma variante; 2) Intermitente: o desenvolvimento do paciente é inicialmente normal e as crises de descompensação metabólica ocorrem em vigência de quadro infeccioso ou em decorrência de consumo excessivo de proteínas; 3) Responsiva à tiamina: similar à forma intermediária, porém observa-se melhora do quadro clínico à administração de tiamina; 4) Deficiente em lipoamida desidrogenase E3: incomum de se manifestar no período neonatal, diferenciada, principalmente, pela acidose láctica persistente (CHUANG, SHIH, 2001).

Desse modo, as manifestações clínicas da DXB são diversas e dependem da atividade enzimática residual, sendo as manifestações neurológicas, como ADNPM e crises epiléticas, sua sintomatologia principal. Um dos achados clínicos típicos da doença é a elevação sérica dos AACR. Os pacientes também apresentam o odor açucarado (de xarope de bordo), perceptível principalmente na urina. Além do acometimento neurológico e do odor característico, o comprometimento da ingestão alimentar, em função das restrições relacionadas aos aminoácidos, é frequente entre os indivíduos com a doença. A idade do diagnóstico, condição neonatal e controle metabólico em longo prazo influenciam de forma direta no desenvolvimento dos indivíduos (MENKES et al., 1954; ROCHA et al., 2007; CHUANG, SHIH, 2001).

O tratamento, que é essencialmente dietético, baseia-se principalmente na adoção de uma dieta restrita em AACR, com ofertas mínimas destes nutrientes por toda a vida, a fim de minimizar os prejuízos neurológicos e manter níveis plasmáticos adequados dos aminoácidos. Assim, o monitoramento e acompanhamento dietéticos fazem-se essenciais para promover crescimento e desenvolvimento satisfatórios, evitar o catabolismo proteico e manter um estado nutricional adequado (CHUANG, SHIH, 2001; PRASAD, DALTON e LEVY, 1998; SCHONBERGER et al., 2004; STRAUSS e MORTON, 2003).

Poucos relatos de caso relacionados à doença observaram aspectos do estado nutricional e composição corporal, bem como do consumo alimentar. Os que o fizeram, focaram na restrição de proteínas e no uso de fórmula isenta de AACR, mas não relacionaram o consumo alimentar à composição corporal. Entretanto, a análise e adequação do consumo alimentar global em conjunto com a avaliação antropométrica é imprescindível, uma vez que a DXB é uma doença que limita o consumo de proteínas, macronutrientes chaves na síntese de massa muscular (HUANG et al., 2016) e, por consequência, o desenvolvimento ponderal e estatural do indivíduo.

Dessa forma, estes relatos de casos têm como objetivo descrever o quadro clínico, avaliar o estado nutricional e o consumo alimentar de dois pacientes com DXB acompanhados no ambulatório de Genética Médica de um hospital universitário.

2- MÉTODOS

Foram selecionados dois pacientes com diagnóstico de DXB (n=2) acompanhados no Ambulatório de Genética Médica de um hospital universitário. O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Uberlândia por meio do parecer CAAE 83642017.4.0000.5152. Após assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido, foi realizada uma entrevista com cada paciente em julho de 2018, além de avaliação antropométrica e revisão de prontuários.

2.1- Coleta de dados

Dados demográficos, clínicos, exames bioquímicos e do tratamento foram coletados por meio de prontuário médico, como também o histórico de registro dos pesos realizados ao longo de consultas anteriores à entrevista.

2.2- Avaliação antropométrica e classificação do estado nutricional

Dentre as variáveis antropométricas, foram aferidos peso, altura, dobras cutâneas tricipital (DCT), dobras cutâneas subescapular (DCS) e circunferência do braço (CB) seguindo os critérios da literatura (LOHMAN et al., 1988; FRISANCHO, 1990). Dessa forma, a estimativa e classificação da gordura corporal foram realizadas pelo protocolo de duas dobras segundo Frisancho (1990).

Para avaliação da composição corporal realizou-se, também, o teste de bioimpedância (BIA) (Biodynamics 450, Seattle, WA), considerando os valores de porcentagem de massa livre de gordura (MLG) e massa de gordura corporal (MGC), além do ângulo de fase (AF). Foram considerados adequados os valores de AF acima de 8,02 para homens e de 6,98 para mulheres e porcentagem de MGC entre 12,0 e 23,9 para mulheres e entre 8,0 e 19,99 para homens (BARBOSA-SILVA et al., 2005; LOHMAN, 1991).

2.3- Avaliação da capacidade funcional

Para avaliação da capacidade funcional, foi realizada a força da preensão palmar com o dinamômetro Jamar® tanto no lado dominante quanto não dominante (HILLMAN, 2005; SCHLÜSSEL, ANJOS, KAC, 2008). Os valores foram classificados de acordo com Bohannon et al. (2006), considerados adequados, para mão não dominante, entre 41,1 e 58,9kgf para homens e entre 23,1 e 32,6kgf para mulheres, e, na mão dominante, entre 44,3 e 63,6kgf, e 26,7 e 34,4kgf para homens e mulheres, respectivamente.

2.4- Avaliação do consumo alimentar

No momento da entrevista, um Questionário de frequência alimentar (QFA) e um Recordatório alimentar de 24 horas (R24H) foram aplicados. O R24h foi registrado mais duas vezes na semana subsequente via contato telefônico, em dias não consecutivos, incluindo um dia do final de semana conforme recomendado (CASEY, 1999). O QFA foi analisado de forma qualitativa observando o consumo de diferentes grupos de alimentos.

Os dados do R24h foram coletados em medidas caseiras e posteriormente convertidos em gramas ou mililitros a partir da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO et al., 2005). Para avaliação da ingestão de macronutrientes e micronutrientes foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e a Tabela de Composição de Alimentos: Suporte para Decisão Nutricional (PHILLIPI, 2002) a partir do *Software* Dietpro® versão 5.8.1. Os dados de composição de alimentos e preparações que não estavam presentes nas tabelas citadas foram inseridos pelos pesquisadores seguindo os rótulos e critérios estabelecidos pelo programa. Foram analisados

a partir da média de ingestão dos três R24h: energia, carboidratos, proteínas, lipídeos totais, aminoácidos de cadeia ramificada, fibras totais, cálcio, ferro, zinco, fósforo, potássio, magnésio, sódio, colesterol total, tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, vitamina C, ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados.

Para avaliação da adequação da ingestão de macronutrientes e micronutrientes, os valores obtidos foram comparados com as recomendações estabelecidas pela orientação para a DXB, as *Dietary Reference Intakes* (DRIs) e a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FRAZIER et al., 2014; INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; DIRETRIZ, 2017), de acordo com sexo e idade. Assim, foram avaliadas as adequações da ingestão dos nutrientes segundo a equação: $z = y - EAR / \sqrt{DP_{nec} + (DP_{int}/n)}$.

Na equação, Z é o valor na tabela de escore- Z que corresponde à probabilidade de ingestão de um dado nutriente estar adequada para um indivíduo; y é a média de ingestão de um dado nutriente obtido pela aplicação do inquérito alimentar de n dias; *Estimated Average Requirement* (EAR) é a necessidade média estimada do nutriente; DP_{nec} é o desvio-padrão da necessidade, e DP_{int} é o desvio-padrão intrapessoal de consumo. Considerando-se que, na prática clínica, é usual solicitar o preenchimento de um registro alimentar de três dias, utilizou-se para os cálculos $n=3$.

A fim de verificar se os macronutrientes e micronutrientes estavam dentro das recomendações das DRIs, foram utilizadas a EAR e a *Adequate intake* (AI), seguindo as recomendações de avaliação (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000; INSTITUTE OF MEDICINE, 2019; INSTITUTE OF MEDICINE, 2011).

A quantidade consumida dos AACR foi estimada a partir do teor de proteína presente (em gramas) nos alimentos ingeridos e fatores de conversão descritos na literatura (Tabela 1), que consideram a concentração (%) de cada um dos AACR nas proteínas, de acordo com o grupo alimentar (CRUZ, 2014).

Tabela 1 – Teor (%) de AACR presentes nas proteínas (g) dos diferentes alimentos

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

Fonte: Adaptado de Herber, 2012

2.5- Análise estatística

Por se tratar de dois relatos de caso, foi realizada estatística descritiva para frequências absolutas e relativas, bem como medianas, médias e desvio padrão. Os dados foram compilados e analisados utilizando-se o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS).

3- RESULTADOS

3.1- Caracterização da amostra

O estudo foi realizado com dois pacientes. P01, paciente do sexo feminino, com 20 anos de idade no momento do estudo e com diagnóstico de DXB aos 12 anos de idade; e P02, paciente do sexo masculino, com 25 anos de idade, e diagnóstico aos 14 anos de idade. Ambos apresentavam ADNPM, com deficiência intelectual.

Os dados sobre a caracterização clínica dos pacientes estão mostrados na Tabela 2. Os pacientes nasceram a termo, são filhos de pais não consanguíneos e não tem irmãos com manifestação da doença. Nos primeiros meses de vida, apresentaram manifestações como sucção ineficiente, anorexia, letargia e irritabilidade, necessitando de fórmula infantil de partida. Aos dois anos de idade, a paciente 01 (P01) apresentou crises epiléticas, enquanto o paciente 02 (P02) apresentou crises epiléticas alguns meses após o nascimento. Apresentaram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM) e desenvolvimento postural mais lento nos primeiros meses de vida.

P01 iniciou acompanhamento com neuropediatra aos dez anos de idade, por queixa de irritabilidade e dificuldade de aprendizado. Foi internada aos onze anos de idade por motivo de infecção do trato urinário, apresentando elevação nas concentrações de lactato e amônia sanguíneos. Assim, iniciou-se a hipótese diagnóstica de “doença mitocondrial”, acompanhada pelo geneticista, com confirmação diagnóstica da DXB aos doze anos de idade. Além disso, apresentou manifestação de outras doenças como síndrome do ovário policístico, manifestada aos 15 anos de idade e litíase biliar, necessitando de uma colecistectomia em 2018.

P02 iniciou o acompanhamento por volta dos dois anos de idade, devido ao ADNPM, e aos 4 anos de idade foi encaminhado ao geneticista para acompanhamento, ausentando-se, posteriormente, do ambulatório. Retornou aos 14 anos de idade, quando se confirmou o diagnóstico de DXB e iniciou-se a suplementação com Tiamina (10mg/kg/dia). Um ano após início do tratamento, houve melhora dos sintomas, entretanto, o paciente iniciou queixa de dor difusa nos membros inferiores e comportamento hipercinético. Iniciou o uso de fórmula isenta de AACR aos 16 anos de idade, progredindo com manutenção do estado clínico, sem

manifestação de sintomas. Entretanto, após sete anos de uso, suspendeu uso da fórmula por baixa aceitação ao sabor.

Os dois pacientes apresentaram melhoras dos sintomas ao iniciar a suplementação de tiamina. Dessa forma, suspeita-se que pertençam à forma variante, responsiva à tiamina. No momento das avaliações para o presente relato, realizadas em julho de 2018, apresentavam-se sem queixas, clinicamente bem, metabolicamente estáveis e assintomáticos. Ao exame físico, apresentavam pele e cabelo ressecados. Eles mantinham uso diário de tiamina (P01 = 150mg/dia; P02 = 100mg/dia), além disso, P01 também fazia uso de L-carnitina (200mg) + gliconato de zinco (6mg), ácido valproico (250mg/dia) e baclofeno (10mg/dia).

Tabela 2 – Caracterização dos pacientes com DXB

Variável	Paciente 1	Paciente 2
Idade atual	20 anos	25 anos
Sexo	Feminino	Masculino
Idade de diagnóstico	12 anos	14 anos
Marcos motores	Firmar o pescoço: 8 meses Engatinhar: 1 ano e 2 meses Falar: 2 anos e 6 meses	Sentar: 11 meses Andar: 2 anos e 8 meses
Complicações no desenvolvimento	Sucção ineficiente, anorexia, letargia e irritabilidade	Dificuldades de sucção
Crises epiléticas (idade)	2 anos	Primeiros meses
Forma da doença	Variante: responsiva à tiamina	Variante: responsiva à tiamina
Suplementação de tiamina (mg/dia)	150	100

3.2- Avaliação Antropométrica

Através do histórico de peso e altura, foi possível avaliar o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes. O IMC da paciente 01 variou de 17,27kg/m² a 25,9kg/m², apresentando elevada alteração do peso. Esse histórico evidencia que P01 apresentou aumento ponderal e mudança na faixa de classificação ao longo dos anos, e que o início do aumento ponderal coincidiu com o momento diagnóstico da síndrome do ovário policístico.

Observa-se que a paciente 01 foi classificada com sobrepeso, no momento do estudo, de acordo com o IMC. Além disso, apresentava elevação do percentual de gordura corporal total, indicada na BIA e dobra cutânea subescapular (DCS). Entretanto, apresentava percentis das circunferência do braço (CB) e circunferência muscular do braço (CMB) dentro dos limites de eutrofia. Os percentis de área muscular do braço (AMB), área de gordura do braço (AGB) e dobra cutânea tricípital (DCT) indicaram risco de depleção. Além disso, a paciente apresentou dinamometria que indicou baixa capacidade funcional.

O IMC do paciente 02 foi ascendente, sendo 15,03kg/m² em 2010 e 17,2kg/m² em julho de 2018. Esse histórico demonstra a constância de baixo peso no paciente 02. Todos os

parâmetros antropométricos do paciente 02, com exceção das DCT e DCS, encontraram-se abaixo dos limites de eutrofia, caracterizando desnutrição ou depleção. A MLG, a MGC e o AF, indicados pela BIA, evidenciaram porcentagens de compartimento corporal adequados. O paciente 02 também apresentou dinamometria que indicou baixa capacidade funcional.

Tabela 3 – Perfil antropométrico dos pacientes com DXB

	Paciente 1	Classificação	Paciente 2	Classificação
Idade atual	20 anos	-	25 anos	-
Sexo	Feminino	-	Masculino	-
Peso (kg)	62,4	-	59,0	-
Altura (m)	1,5	-	1,8	-
IMC (kg/m²)	25,9	Sobrepeso	17,2	Baixo peso
CB (cm)	27,7	Eutrofia	24,5	Desnutrição
Adequação da CB (%)	103,3	Eutrofia	77,0	Desnutrição moderada
CMB (cm)	18,8	Eutrofia	20,6	Desnutrição
Adequação da CMB (%)	90,8	Eutrofia	73,8	Desnutrição moderada
AMB (cm²)	21,6	Risco de depleção	23,8	Depleção
AGB (cm²)	20,3	Risco de depleção	11,5	Depleção
DCT (mm)	28,3±0,4	Risco de sobrepeso	12,3±0,9	Eutrofia
DCS (mm)	26,6±0,4	Sobrepeso	9,3±0,4	Eutrofia
MLG (Kg/%)	42,6 / 68,5%	Baixa	51,7 / 87,6%	Eutrofia
MGC (Kg/%)	19,8 / 31,6%	Elevada	7,3 / 12,4%	Eutrofia
AF (°)	8,7	Adequado	14,0	Adequado
TMB (kcal)	1413	-	1582	-
DM md (Kgf)	4,0	Baixa capacidade	8,0	Baixa capacidade
DM mnd (Kgf)	6,0	Baixa capacidade	18,0	Baixa capacidade

Legenda: IMC: Índice de massa corporal (kg/m²); CB: circunferência do braço; CMB: Circunferência muscular do braço; AMB: Área muscular do braço; AGB: Área de gordura do braço; DCT: Dobra cutânea tripectral – obtida a partir da média de três medidas sequenciais; DCS: Dobra cutânea subescapular – obtida a partir da média de três medidas sequenciais; MLG: Massa livre de gordura; MGC: Massa gorda corporal; AF: Ângulo de fase; TMB: Taxa metabólica basal; DM md: Dinamometria manual da mão dominante; DM mnd: Dinamometria manual da mão não dominante.

3.3- Avaliação do consumo alimentar

Os dois pacientes apresentaram dietas monótonas, com baixa frequência do consumo de frutas e hortaliças e alta frequência de consumo de alimentos industrializados. Ambos com ingestão abaixo das recomendações de energia, fibra, proteína, vitaminas e minerais, com elevada prevalência de inadequação de todos os micronutrientes, com exceção da vitamina C, pelo paciente 02.

A paciente 01 apresentou ingestão adequada dos AACR, enquanto o paciente 02 apresentou a ingestão acima da recomendação desses aminoácidos, indicada para pacientes com DXB.

Através da análise dos R24h e dos QFA, observa-se que o paciente 02 apresentava frequência de consumo diário de cereais, pães, feijão, bolos, doces e suco, além de carne, leite

e derivados. Entretanto, os alimentos de origem animal eram consumidos em pequenas porções, totalizando uma ingestão proteica abaixo da recomendação, mas uma alta ingestão dos AACR. A P01 não ingeria produtos de origem animal, exceto em raras ocasiões, quando consumia ovos, o que explica sua baixa ingestão proteica e de AACR. A sua dieta baseava-se, essencialmente, no consumo de cereais, feijão e hortaliças.

Os dois pacientes apresentaram adequado consumo de colesterol, lipídios totais e gordura saturada, mas inadequação das frações de gordura poli-insaturada e monoinsaturada dentro das recomendações (DIRETRIZES, 2017). Além disso, apresentaram adequada ingestão percentual de carboidratos segundo a AMDR (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Tabela 4 – Consumo de macronutrientes e AACR dos pacientes com DXB

Energia e nutrientes (Recomendação)		
	Paciente 1	Paciente 2
Energia - kcal	1276,3±567,5	1564,6±130,7
Energia – (35 - 45kcal/kg/dia)	21,6	25,0
Carboidrato – (45-65%)	60,9	58,5
Proteína – (10-35%)	7,6	11,2
Proteína – (1.1 – 1.7g/kg/day)	0,4	0,7
Leucina – (15 – 50mg/kg/day)	27,6	69,9
Isoleucina – (10 – 30mg/kg/day)	13,2	43,1
Valina – (15– 30mg/kg/day)	17,7	51,2
Lipídeos – (20-35%)	31,4	30,2
Gordura monoinsaturada – (15%)	7,0	7,8
Gordura Poli-insaturada – (5-10%)	15,2	9,2
Gordura saturada – (<10%)	7,2	9,3
Colesterol - (<300 mg)	0,0±0,0	149,2±21,6

Tabela 5 –Consumo de micronutrientes e fibras dos pacientes com DXB

Micronutrientes e Fibras	DRI (EAR)	Prevalência de inadequação (%)				
		Paciente 1	%	DRI (EAR)	Paciente 2	%
Cálcio (mg)	800,0	86,7± 29,9	85	800,0	299,9± 29,2	85
Ferro (mg)	8,1	3,6± 1,7	85	6,0	3,9± 0,8	70
Fósforo (mg)	580,0	302,0± 134,2	85	580,0	566,7±51,6	70
Magnésio (mg)	255,0	112,6±42,4	98	330,0	163,2±31,5	98
Niacina (mg)	11,0	3,8±3,2	85	12,0	6,3±4,0	70
Riboflavina (mg)	0,9	1,8±0,1	70	1,1	0,2±0,0	93
Tiamina (mg)	0,9	0,6±0,2	70	1,0	0,4±0,1	85
Piridoxina (mg)	1,1	0,5±0,1	85	1,1	0,2±0,1	93
Vitamina C (mg)	60,0	53,6±22,6	70	75,0	599,8±250,5	2
Zinco (mg)	6,8	3,0±1,0	85	9,4	6,1±1,2	70
Comparação com AI						
	AI			AI		
Fibras (g)	25,0	20,0±5,6	Abaixo	38,0	11,7±3,8	Abaixo
Potássio (mg)	2600,0	1953,2±825,3	Abaixo	3400,0	3000,2±1198,6	Abaixo
Sódio (mg)	1500,0	1848,3±840,9	Acima	1500,0	1765,4±235,3	Acima

Legenda: DRI: Dietary Reference Intakes; EAR: Estimated Average Requirement; AI: Adequate intake

4- DISCUSSÃO

Trata-se de dois pacientes adultos com DXB. Em relação ao quadro clínico, foi observado que ambos apresentaram ADNPM, com deficiência intelectual. Quanto ao estado nutricional, no momento do estudo, a P01 apresentou sobrepeso e elevada gordura corporal, e o P02 apresentou baixo peso. Além disso, ambos apresentaram parâmetros antropométricos indicando depleção de massa livre de gordura, além de baixa capacidade funcional. Considerando o consumo alimentar, além de uma dieta monótona, ambos apresentaram baixo consumo de energia, macro e micronutrientes. Por fim, o P02, apresentou elevado consumo de AACR.

Apesar de ser uma doença rara, muitos estudos descrevem a fisiopatologia da DXB, focando nos aspectos da diversidade das manifestações clínicas (HUANG et al., 2016; SCHONBERGER et al., 2004; SGARAVATTI et al., 2003; MORTON et al., 2002; KIMBALL, JEFFERSON, 2006; ZINNANTI, LAZOVIC, 2012; CHUANG et al., 2004). Não foram encontrados estudos que objetivassem a avaliação do estado nutricional e da composição corporal, bem como o consumo alimentar. Estes pontos são especialmente importantes, visto que o foco do tratamento se baseia no controle dietético, essencialmente a redução da ingestão dos AACR. A redução da AACR tem o potencial de reduzir ou limitar a ingestão de fontes proteicas, o que poderia ocasionar déficits no desenvolvimento da massa livre de gordura e, portanto, alterações na composição corporal e capacidade funcional.

Os primeiros sintomas apresentados pelos pacientes ocorreram nos 6 meses iniciais de vida, manifestando-se primordialmente com crises epilépticas, e posterior ADNPM. Ao início do acompanhamento no ambulatório de Genética Médica, quando a P01 tinha 12 anos de idade e o P02, 14 anos de idade, ambos foram tratados com administração de tiamina, apresentando melhora no quadro. Assim, foram diagnosticados com a forma variante, responsiva à tiamina, da DXB.

Considerando-se que os pacientes parecem apresentar a forma responsiva à tiamina, o uso desta vitamina resulta em diminuição do acúmulo dos AACR (leucina, isoleucina e valina). Assim, o baixo consumo de AACR associado ao uso de tiamina podem explicar a ausência de manifestação clínica dos pacientes no momento do estudo.

De acordo com Schonberger et al. (2004) o ADNPM é mais frequente em crianças com DXB, apesar do tratamento contínuo. Sgaravatti et al. (2003) e Morton et al. (2002) apontam que o dano neurológico acontece em função da baixa densidade da substância branca, com alterações da mielinização, além de atrofia e edema cerebral. Schonberger et al. (2004) indica que essas alterações cerebrais podem ser explicadas pelo déficit de AACR no cérebro,

em contraste com as altas concentrações desses aminoácidos no sangue. Essa redução, de cerca de um terço do encontrado a nível sérico, pode atrapalhar a síntese de algumas proteínas e neurotransmissores.

Na antropometria, a AMB sugere inadequação da massa muscular para a paciente 01. Nessa paciente, a depleção de massa muscular é corroborada pela BIA, através do baixo percentual de MLG. O paciente 02 apresentou classificação de depleção e desnutrição para a maioria dos parâmetros antropométricos.

Os valores antropométricos abaixo da eutrofia, indicados nos dois pacientes, podem estar relacionados ao baixo consumo de energia e de alimentos de origem animal. Estes alimentos são compostos por proteínas de alto valor biológico, ricas em AACR e, portanto, indicados em menor quantidade para o paciente com DXB. A leucina é um importante regulador da síntese de proteínas. Este efeito é mediado através do alvo de mamíferos das vias dependentes da rapamicina (mTOR) e independentes da mTOR (KIMBALL, JEFFERSON, 2006). Além disso, o baixo consumo energético, associada à baixa ingestão proteica, pode indicar desnutrição proteico-calórica.

Os valores dos AF dos pacientes parecem indicar bom equilíbrio celular (EICKEMBERG et al., 2011). O AF se associa com a qualidade, tamanho e integridade celular, assim um indivíduo saudável tende a apresentar valores entre 5 e 15 graus. (BARBOSA-SILVA et al., 2005; EICKEMBERG et al., 2011). Como o AF reflete a quantidade e os tipos de tecidos, como músculos e massa gorda, incluindo o estado de hidratação, alguns estudos apontam que o AF pode refletir o estado nutricional e ser um preditor de desnutrição. Entretanto, esses autores pontuam que o AF pode ser capaz de detectar a desnutrição no estágio inicial (RINALDI et al., 2019). Assim, o valor adequado do AF pode não predizer bom estado nutricional por se tratar de dois pacientes com comprometimento nutricional crônico.

A dinamometria indicou baixa capacidade funcional para os dois pacientes (FRISANCHO, 1990; LOHMAN, 1992; BORGES et al., 2007; SCHLÜSSEL, ANJOS, KAC, 2008; BOHANNON et al., 2006). Esses valores apresentados na dinamometria são menores que os observadas em pacientes oncológicos (LIMBERGER, PASTORE, ABIB, 2014). Assim, existem as possibilidades de se tratar de um comprometimento decorrente da doença, ou de que os pacientes não aplicaram suas forças máximas por não terem compreendido a atividade.

No que se refere à análise do consumo alimentar, a ingestão de proteínas está abaixo da faixa recomendada, entre 1,1g/kg e 1,7g/kg de proteínas com baixo teor de AACR

(FRAZIER et al., 2014). Entretanto, um dos pacientes apresentou consumo excessivo de AACR. Assim, o consumo de proteínas livres de AACR poderia ser otimizado, em sua faixa de recomendação. Além disso, outras estratégias para o consumo de proteínas podem ser trabalhadas com esses pacientes, já que a suplementação de tiamina parece aumentar a tolerância à AACR em pacientes com a forma responsiva à tiamina (ZINNANTI, LAZOVIC, 2012).

Os valores de ingestão de energia por quilo de peso estão abaixo da recomendação (35 a 45 kcal/kg) para o paciente com DXB, o que pode explicar o baixo peso de P02 (FRAZIER et al., 2014). Entretanto, mesmo com a evidência de baixo consumo energético, a paciente 01 se apresenta acima do peso. Seu perfil clínico sugere que o excesso de peso pode estar associado à síndrome do ovário policístico, visto que existe uma associação da doença com excesso de peso, adiposidade abdominal e resistência à insulina (ESCOBAR-MORREALE, 2018).

Frazier et al. (2014) sugerem a adoção de uma dieta hipercalórica e hiperproteica, desde que com baixo teor de AACR. Nesse sentido, a dieta adotada pelos pacientes se mostrou inadequada. Esses autores recomendam ainda que os pacientes recebam suplementação de vitamina e minerais. Essa suplementação pode ser recomendada para os pacientes do presente estudo, considerando-se que a ingestão de micronutrientes ficou abaixo das recomendações (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

Diante disso, é importante estabelecer intervenção nutricional individualizada e constante. O aumento da oferta de energia, para o P02, e proteínas livres de AACR, para ambos os pacientes, é imprescindível para a adequação da ingestão alimentar, bem como contribui para o metabolismo, minimizando a perda de massa muscular. Além disso, faz-se necessário melhorar a qualidade da dieta para aumentar a oferta de vitaminas e minerais.

Salienta-se que o paciente 02 recebeu suplementação de dieta especializada pra DXB por 7 anos, mas interrompeu o tratamento por baixa aceitação do sabor do suplemento nutricional específico. Assim, ao se pensar na adequação das proteínas e seus aminoácidos, deve-se pensar em formas alternativas de sua oferta.

5- CONCLUSÃO

Os pacientes com DXB avaliados apresentaram ADNPM, com déficit intelectual. Em relação ao estado nutricional, observou-se tanto sobrepeso quanto baixo peso, além de alterações da composição corporal, com elevado percentual de gordura em um dos pacientes.

Entretanto ambos apresentaram baixa capacidade funcional. Além disso, apresentaram parâmetros de depleção da sua massa livre de gordura. Na análise do consumo alimentar dos dois pacientes, observou-se baixa ingestão de energia, macronutrientes e micronutrientes, além de uma dieta monótona. Portanto, pacientes com DXB precisam de intervenção nutricional individualizada, contínua e especializada, a fim de corrigir as deficiências alimentares e os desvios nutricionais.

6- REFERÊNCIAS

CHUANG, D.T.; SHIH, V.E. Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In: **The metabolic e molecular bases of inherited disease**. Scriver, CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.1971-2005

MENKES, J.; HURTT, P.; CRAIG, J.M. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. **Pediatrics**. v. 14. n. 5. p. 462 – 467. 1954.

MARTINS, Ana Maria et al. **Protocolo brasileiro de dietas: Erros Inatos do Metabolismo**. Segmento Farm. São Paulo. 2006.

CRUZ, Ana Facure; VALADARES, Eugênia Ribeiro. **Caracterização clínica, bioquímica e molecular de pacientes com doença da urina do xarope de bordo**. Universidade Federal de Minas Gerais (Dissertação Mestrado). 2014.

HERBER, Silvani. **Doença da urina do xarope de bordo no brasil: um panorama das duas últimas décadas**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. (Dissertação Mestrado). 2012.
Disponível em 
<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/48974/000827749.pdf?sequence=1> 
Acesso em 20 de julho de 2020.

HUANG, R.Y et al. The association between total protein and vegetable protein intake and low muscle mass among the community-dwelling elderly population in Northern Taiwan. **Nutrients**. Kaohsiung, p. 1-10. 17 jun. 2016. doi: 10.3390/nu8060373.

BLACKBURN, G.L.; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized patient. **Med Clin North Am**. 1979;63:11103-15. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31663-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31663-7).

ALMEIDA, M.F. Consenso para o tratamento nutricional da Leucinose. **Acta Pediátrica Portuguesa**. V.38. n.3. p.120 -128. 2007. <https://doi.org/10.25754/pjp.2007.4660>.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Human Kinetics: Champaign, 1988.

FRISANCHO, A. R. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status**. Ann Arbor, Michigan: University of Michigan Press, 1990.

HILLMAN, T.E. et al. A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. **Clinical Nutrition**. v.24. p.224 -228. 2005. doi: 10.1016/j.clnu.2004.09.013.

SCHLÜSSEL, M.M.; ANJOS, L.A.; KAC, G. Dinamometria manual e o seu uso na avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**. v.21. n.2. 2008. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732008000200009>.

PINHEIRO, Ana Beatriz Vieira et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5ª edição. Atheneu. Rio de Janeiro. 2005.

TACO. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. UNICAMP. 4ª edição. 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes: Applications in dietary assessment**. Food and Nutrition Board. Washington DC. National Academy Press. 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. **Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium**. Washington, DC: The National Academies Press. 2019.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: The National Academies Press. 2011.

FALUDI, A.A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arq Bras Cardiol**. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.

BOHANNON, R.W. et al. Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis, **Physiotherapy**, 2006, vol. 92 (pg. 11-5). <https://doi.org/10.1016/j.physio.2005.05.003>.

KYLE, U.G. et al. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. **Nutrition**. 2001, v. 17 (pg. 534-41). doi: 10.1016/s0899-9007(01)00555-x.

BARBOSA-SILVA, M.C. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **Am J Clin Nutr**. 2005; 82(1):49- 52. doi: 10.1093/ajcn.82.1.49.

LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment**. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers. 1991

EICKEMBERG, M.; OLIVEIRA, C.C.; CARNEIRO, A.K.; SAMPAIO, L. R. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Rev. Nutr**. [online]. 2011, v.24, n.6, pp.873-882. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732011000600009>

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, 1995

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, 1998.

CASEY, P.H. et al. The use of telephone interview methodology to obtain 24-hour dietary recalls. **J Am Diet Assoc**. 1999;99(11):1406e11. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(99\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00340-5).

PHILIPPI, Sonia Tucunduva. **Tabela de Composição de Alimentos: Suporte para decisão nutricional**. 2ª ed. São Paulo: Coronário, 2002. 135 p.

FRAZIER, D.M. et al. **Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach**. Available online. 2014. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.

SCHONBERGER, S. et al. Dysmyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. **Mol Genet Metab**, 2004, vol. 82 (pg. 69-75). doi: 10.1016/j.ymgme.2004.01.016.

SGARAVATTI, A.M. et al. Inhibition of brain energy metabolism by the alphaketo acids accumulating in maple syrup urine disease. **Biochim Biophys Acta**. 2003;1639:232-8. doi: 10.1016/j.bbadis.2003.09.010.

MORTON, D.H. et al. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. **Pediatrics**. 2002;109(6):999-1008. doi: 10.1542/peds.109.6.999.

LIMBERGER, V.R.; PASTORE, C.A.; ABIB, R.T. Associação entre dinamometria manual, estado nutricional e complicações pós-operatórias em pacientes oncológicos. **Rev Bras Cancerol**. 2014; 60(2):135-41. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n2.479>.

LOHMAN, Timothy G. **Advances in body composition assessment**. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1992. 150 pp., ils.

BORGES et al. Avaliação do Estado Nutricional. In: Vannucchi & Marchini. **Nutrição e Metabolismo**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007, cap. 2, p.5-15.

KIMBALL, S.R.; JEFFERSON, L.S. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. **J Nutr**. 2006;136(1 Suppl):227S-31S. doi: 10.1093/jn/136.1.227S.

ZINNANTI, W.J., LAZOVIC J. Interrupting the mechanisms of brain injury in a model of maple syrup urine disease encephalopathy. **J Inherit Metab Dis**. 2012;35(1):71-79. doi: 10.1007/s10545-011-9333-5.

ESCOBAR-MORREALE, H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. **Nat. Rev. Endocrinol**. 14, 270–284 (2018). doi: 10.1038/nrendo.2018.24.

PRASAD, C.; DALTON, L.; LEVY, H. Role of diet therapy in management of hereditary metabolic diseases. **Nutr Res**, v. 18, p. 391 – 402, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(98\)00029-3](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(98)00029-3).

STRAUSS, K.A.; MORTON, D.H. Branched-chain ketoacyl dehydrogenase deficiency: Maple Syrup Disease. **Curr Treat Options Neurol**, v. 5, n. 4, p. 329 – 341, 2003. <https://doi.org/10.1007/s11940-003-0039-3>.

CHUANG, J.L et al. 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. doi: 10.1074/jbc.M313879200.

RINALDI, S.; GILLILAND, J.; O’CONNOR, C.; CHESWORTH, B.; MADILL, J. Is phase angle an appropriate indicator of malnutrition in different disease states? A systematic review. **Clin Nutr ESPEN**. p. 1-14, 201. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.10.010.