

Bioquímica da Doença de Urina de Xarope de Bordo (DXB): bloqueio na degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada

Biochemistry of Maple Syrup Urine Disease (MSUD): blockage in the degradation of branched-chain amino acids.

João Felipe Venetillo de Barros¹ e Manuella de Azevedo Galvão¹

Resumo: A Doença de Urina de Xarope de Bordo (MSUD), também chamada leucínose, é uma doença genética rara de herança autossômica recessiva caracterizada pela incapacidade de metabolizar os aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina). Essa condição ocorre devido à deficiência do complexo enzimático desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada (BCKDH), causada por mutações genéticas, levando ao acúmulo de substâncias tóxicas no organismo e resultando principalmente em neurotoxicidade precoce. O nome da doença deriva do odor adocicado da urina dos pacientes. Clinicamente, manifesta-se nos primeiros dias de vida com sintomas como recusa alimentar, vômitos, letargia, convulsões e risco de coma e morte se não tratada rapidamente. No Brasil, o teste do pezinho é essencial para o diagnóstico precoce e início imediato do tratamento.

Abstract: Maple Syrup Urine Disease (MSUD), also known as leucinos, is a rare autosomal recessive genetic disorder characterized by the inability to properly metabolize branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, and valine). This condition results from a deficiency in the branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase (BCKDH) enzyme complex caused by genetic mutations, leading to the accumulation of toxic substances in the body and early neurotoxicity. The disease is named after the characteristic sweet odor of the patients' urine. Clinically, it manifests in the first days of life with symptoms such as poor feeding, vomiting, lethargy, neurological alterations, and seizures, potentially progressing to coma and death if not promptly diagnosed and treated. In Brazil, newborn screening through the heel prick test is essential for early diagnosis and immediate treatment initiation.

¹ Graduando(a) do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques e monitor(a) de Bioquímica Médica

Introdução

A Doença de Urina de Xarope de Bordo (Maple Syrup Urine Disease — MSUD), também conhecida como leucinose, representa um erro inato no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA): leucina, isoleucina e valina. O corpo é incapaz de quebrar esses aminoácidos, levando ao acúmulo e à formação de substâncias tóxicas. Trata-se de uma doença genética rara de transmissão autossômica recessiva, cujo nome deriva do odor adocicado característico na urina dos pacientes, odor semelhante ao xarope de bordo [1].

A patologia representa a deficiência ou disfunção do complexo enzimático desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada (BCKDH), que acontece devido a mutações em pelo menos um dos genes que o codificam. A reação catalisada por esse complexo é responsável pela transformação dos α -cetoácidos em Acil-CoA ramificados, caracterizando uma descarboxilação oxidativa. Isso ocorre após a reação de transaminação dos aminoácidos de cadeia ramificada que tem como produto os α -cetoácidos [2]. Uma vez que a etapa de descarboxilação está prejudicada, toda a via metabólica do catabolismo dos aminoácidos essenciais sofre acúmulo, repercutindo nos sintomas clínicos clássicos da doença, principalmente, a neurotoxicidade precoce.

Clinicamente, a MSUD se manifesta nos primeiros dias de vida e é caracterizada por recusa alimentar, vômitos, letargia, alterações neurológicas e convulsões, podendo evoluir rapidamente para coma e morte se não diagnosticada e tratada precocemente. No Brasil, o teste do pézinho é fundamental para detecção neonatal e início imediato de terapêutica [1].

Compreender a base bioquímica envolvida permite o entendimento amplo do que ocorre no organismo de um indivíduo que apresenta a Doença de Urina de Xarope de Bordo, assim como explicar as possíveis alterações metabólicas e as manifestações clínicas.

Objetivo

O presente artigo tem como objetivo compreender a Doença de Urina de Xarope de Bordo a partir de uma visão bioquímica. Desse modo, busca-se analisar as vias metabólicas envolvidas e as particulares alterações, a fim de um maior entendimento dos aspectos clínicos e da importância do diagnóstico.

Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca de artigos foi realizada na base de dados PubMed, abrangendo o período de 1995 a 2025. Além disso, obras clássicas de bioquímica e fisiologia foram utilizadas como apoio teórico.

co. Para a seleção dos artigos incluídos, considerou-se a pertinência com os subtemas abordados neste estudo — via bioquímica normal e alterada, genética da doença, manifestações clínicas e diagnóstico da MSUD. Ao todo, foram incluídos 11 artigos que apresentaram maior relevância para a discussão proposta.

Discussão

A MSUD é uma doença genética rara caracterizada por uma alteração em um único gene — não depende da interação múltiplos genes para manifestação da doença — que compromete diretamente uma via metabólica específica. Assim, a afirmação corrobora com o fato de que a mutação em genes como BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD é suficiente para gerar disfunção no complexo enzimático desidrogenase dos alfa-cetoácidos de cadeia ramificada (BCKDH). O gene alterado codifica uma peça central do complexo enzimático, isso indica que houve a produção de uma proteína defeituosa ou a ausência dela. Com isso, a reação química que o complexo catalisa ocorre de forma lenta ou simplesmente não acontece. Contudo, para a repercussão clínica da doença é necessária a mutação em ambas as cópias dos genes, determinando o padrão de herança monogênica autossômica recessiva.

O complexo BCKDH é constituído por diferentes subunidades

(E1 α , E1 β , E2 e E3) e é responsável pelo metabolismo dos aminoácidos ramificados, o defeito característico da MSUD está na sua composição estrutural. No entanto, em outras vias metabólicas são encontrados complexos multienzimáticos homólogos: piruvato desidrogenase (PDH) e α -cetoglutarato desidrogenase (α -KGDH). Todos utilizam a tiamina pirofosfato como cofator na subunidade E1 e as outras porções estruturais são muito semelhantes. Dessa forma, os sítios ativos dessas enzimas reconhecem substratos estruturalmente parecidos, os α -cetoácidos [6]. Combinado a isso, o BCKDH apresenta uma regulação por fosforilação semelhante à da PDH que conecta a glicólise ao ciclo de Krebs. Ambas as reações catalisam descarboxilação oxidativa de substratos específicos (alfa-cetoácidos e piruvato respectivamente) e arquitetura multienzimática equivalente [3]. A regulação por fosforilação e desfosforilação garante que o catabolismo dos aminoácidos ocorra apenas quando necessário. No estado em que há abundância de energia ou com o intuito de poupar aminoácidos, a enzima BCKD quinase adiciona fosfato no complexo tornando-o inativo. Em momentos de necessidade energética, a enzima fosfatase PPM1K remove o fosfato do complexo, o qual se torna ativo. O mecanismo que regula essas enzimas baseia-se no nível de

substratos e produtos. Quando há aumento de alfa-cetoácidos (substrato da reação catalisada pelo complexo), ocorre a inibição da BCKD quinase, o complexo enzimático se torna ativo. Já com o aumento de Acil-CoA ramificados e NADH (produtos da reação), leva a ativação da BCKD quinase, e o complexo BCKDH torna-se fosforilado e, assim, inativo [4]. Na patologia de estudo, o erro não está na regulação por fosforilação, portanto, mesmo que o complexo fosse desfosforilado (ativado), ele não funcionaria adequadamente por conta da mutação nos genes estruturais das subunidades.

A via metabólica específica que a doença tratada afeta é a via de degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada. Antes da etapa em que o complexo BCKDH atua, ocorre a transaminação mediada pela enzima BCAT, que converte os aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina e valina) em seus respectivos α -cetoácidos (α -cetoisocaproato, α -ceto- β -metilvalerato, α -cetoisovalerato), utilizando o α -cetoglutarato como aceptor do grupamento amina dos aminoácidos e, assim, formando glutamato. Na sequência, os α -cetoácidos sofrem uma descarboxilação oxidativa pelo complexo enzimático produzindo Acil-CoA ramificados. A etapa final dessa via metabólica é caracterizada por uma oxidação dos derivados específicos

da Acil-CoA (Isovaleryl-CoA, α -metilbutiril-CoA, Isobutiril-CoA), que ao formar Acetil-CoA, acetoacetato e Succinil-CoA representam reações cetogênicas e glicogênicas. A Acetil-CoA é capaz de dar início ao ciclo de Krebs e o Succinil-CoA é um intermediário do ciclo, refletindo a importância energética dessa via metabólica. O acetoacetato é um corpo cetônico e a partir do excesso de Acetil-CoA no fígado é capaz de formar mais destes compostos químicos [5].

Entretanto, na MSUD o bloqueio enzimático impede a conversão dos α -cetoácidos ramificados, levando ao acúmulo simultâneo de aminoácidos de cadeia ramificada e de seus derivados α -cetoácidos. Dado isso, é possível determinar que a inibição de uma das etapas da via metabólica interfere nas reações anteriores, aumentando concentrações de certos componentes e impedindo a continuidade para reações seguintes. A transaminação é definida por uma reação reversível, desse modo, uma vez que ocorreu o aumento de seu produto (α -cetoácidos), o sentido da reação inverte, o que contribui para o aumento dos aminoácidos de cadeia ramificada. O aumento dos BCAA é também explicado pelo contínuo surgimento derivado da dieta e do turnover proteico — degradação das próprias proteínas do organismo —

que não conseguem ser metabolizados.

Como tratado anteriormente, a semelhança estrutural do complexo BCKDH com a enzima PDH e α -cetoglutarato desidrogenase faz com que o bloqueio do complexo enzimático dos aminoácidos ramificados pela MSUD interfira metabolicamente nas outras desidrogenases. Esse processo é decorrente do acúmulo de α -cetoácidos, uma vez que o α -cetoisovalerato apresenta semelhança estrutural com o piruvato — substrato da reação catalisada pela PDH — e o α -cetoisocaproato/ α -ceto- β -metilvalerato com o α -cetoglutarato — substrato da reação catalisada pela α -cetoglutarato desidrogenase, enzima alostérica do Ciclo de Krebs. Portanto, ocorre uma inibição competitiva, em que os α -cetoácidos se ligam ao sítio ativo das desidrogenases que ao ocupar o local impedem o substrato da reação de associar-se às enzimas, inibindo a reação [6]. Como consequência metabólica da inibição da PDH ocorre a menor formação de Acetil-CoA a partir do piruvato, logo, menos estímulo para dar início ao ciclo de Krebs. O acúmulo de piruvato é desviado para a formação de lactato, aumentando o risco de acidose metabólica no organismo. Além disso, a inibição da α -cetoglutarato desidrogenase gera um bloqueio do Ciclo de Krebs

no meio da rota, ao impedir a formação de Succinil-CoA a partir do α -cetoglutarato. Ambas as enzimas têm como um de seus produtos o NADH, coenzima reduzida que tem como destino a Cadeia Respiratória. Nessa via metabólica, a coenzima será reoxidada com consequente produção de ATP e água metabólica. Na doença, tem-se uma interferência no ciclo de Krebs, por inibir enzimas relacionadas, a velocidade da rota metabólica diminui. Assim, ocorre menor formação de coenzimas reduzidas e de NADH diretamente (proveniente das duas reações bloqueadas), com isso, menos coenzimas são capazes de atingir os complexos da cadeia respiratória, gerando um menor fluxo de elétrons que reduz o gradiente de prótons na região intermembranas, prejudicando a fosforilação oxidativa com consequente menor formação de ATP e água metabólica.

Além de afetar as vias metabólicas energéticas, é possível também encontrar uma alteração no metabolismo do nitrogênio, portanto, pacientes com MSUD podem ter níveis de amônia levemente aumentados. Isso ocorre devido a falha na metabolização dos aminoácidos de cadeia ramificada que possuem como produtos finais da sua oxidação a acetil-CoA. A acetil-CoA juntamente com o glutamato são os precursores do N acetil glutamato (reação catalisada pela N-acetilglutamato

sintase), modulador positivo, da enzima CPS1 do ciclo da ureia. Dessa forma, sem essa modulação positiva ocorre a diminuição da velocidade dessa via, consequentemente acumula-se amônia. Além disso, devido ao uso do α -cetoglutarato na reação de transaminação e devido a inibição do ciclo de krebs ocorre a diminuição das concentrações de α -cetoglutarato. O α -cetoglutarato é fundamental para a formação de glutamato a partir das reações catalisadas pela BCAT e pela LGDH, porém com a menor concentração de α -cetoglutarato não há formação de glutamato. A diminuição de glutamato, por sua vez, limita a síntese de glutamina pela glutamina sintetase, comprometendo o transporte e a detoxificação da amônia. Como resultado, ocorre um acúmulo de amônia, contribuindo para a hiperamonemia leve observada em pacientes com MSUD [7].

O acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada e de seus respectivos α -cetoácidos gerará as manifestações clínicas típicas dessa doença. O primeiro sintoma é odor característico adocicado (xarope de bordo). Os α -cetoácidos acumulados são excretados pelos líquidos corporais, devido sua solubilidade e volatilidade podem ser eliminados na urina, suor e cerume, gerando o odor típico da doença. Esse odor adocicado já é percebido nas pri-

meiras semanas de vida, funcionando como um marcador diagnóstico precoce da MSUD [8]. A sotolona, um metabólito da isoleucina, será o responsável por esse odor de açúcar queimado.

Na MSUD, devido as altas concentrações de leucina, esse aminoácido de cadeia ramificada compete pelo transportador de aminoácidos na barreira hemato-encefálica. Os aminoácidos neutros de cadeia ramificada e aromáticos como: leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina e triptofano atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) a partir de um transportador, chamado LAT1 [9]. O excesso de leucina vence a competição por esse transportador, dessa forma, ocorre menor entrada dos outros aminoácidos no cérebro, levando a menor síntese de neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina) e de proteínas essenciais para o desenvolvimento dos neurônios, acarretando, assim, em sintomas como letargia, irritabilidade e convulsões [8][10]. Além disso, As altas concentrações de leucina e de seu α -cetoácido correspondente interferem na homeostase osmótica dos astrócitos, levando ao edema cerebral. Outro ponto importante é que a leucina é neurotóxica, podendo levar a morte neuronal [8][10].

A acidose metabólica na MSUD ocorre por dois mecanismos

principais. Primeiro, a inibição da piruvato desidrogenase (PDH) leva ao acúmulo de piruvato, que é desviado para a produção de lactato, contribuindo para a acidose láctica. Entretanto, o principal mecanismo é o acúmulo de α -cetoácidos derivados dos aminoácidos de cadeia ramificada, resultante da deficiência do complexo BCKDH. Esses α -cetoácidos se acumulam no sangue, diminuindo o pH e causando acidose metabólica característica da doença.

Para o diagnóstico da MSUD é preciso estar atento aos sinais clínicos nos primeiros dias de vida como: recusa alimentar, vômitos, letargia, irritabilidade, crises convulsivas e o odor característicos de xarope de bordo na urina. O diagnóstico laboratorial é feito pela análise de aminoácidos plasmáticos em busca do aumento significativo de leucina, isoleucina e valina [8]. Na urina é possível detectar elevação dos α -cetoácidos derivados dos aminoácidos de cadeia ramificada, essa análise é feita por cromatografia gasosa ou espectrometria de massa [10]. O teste do pezinho também permite identificar precocemente o MSDU. A confirmação diagnóstica é possível pela avaliação da atividade enzimática do complexo BCKDH em fibroblastos e leucócitos [8].

Conclusão

Diante do exposto é possível

concluir que a MSDU, vista sob a ótica bioquímica, é um excelente exemplo de como um defeito genético pode gerar uma cascata de alterações metabólicas com consequências clínicas graves. A compreensão das bases moleculares da doença permite entender as manifestações clínicas e fazer o diagnóstico precoce da doença. A partir do estudo da Doença da Urina do Xarope de Bordo, evidencia-se o valor do diagnóstico neonatal para o manejo precoce da doença. Além disso, conclui-se que o conhecimento acerca dos mecanismos bioquímicos é fundamental para a interpretação dos desvios patológicos, marcadores de diagnóstico, manifestações clínicas e tratamentos. Esse estudo ratifica a bioquímica como importante área de conhecimento na prática médica.

Referências Bibliográficas

- [1] Gomes J. O que é a doença da urina do xarope de bordo? Teste da Bochechinha [Internet]. São Paulo: Teste da Bochechinha; 2022 Mar 10 [cited 2025 Sep 21]. Disponível em: <https://testedabochechinha.com.br/doenca-da-urina-do-xarope-de-bordo/>
- [2] National Center for Biotechnology Information. Maple Syrup Urine Disease [Internet]. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 2019 [cited 2025 Sep 21]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/>
- [3] Harris RA. Nutritional regulation of the protein kinases responsible for the phosphorylation of the branched-chain α -ketoacid dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase complexes. J Nutr Biochem. 1995;6[4]:175-181. doi:10.1016/0955-2863(95)00013-D. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022316623037938>

[4] Nelson DL, Cox MM. Princípios de bioquímica de Lehninger. 7. ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.

[5] Nelson DL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. 8th ed. New York: W.H. Freeman; 2021.

[6] Devlin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlations. 7th ed. Hoboken: Wiley-Liss; 2010.

[7] Erdal R, Kivanç Birsoy, Gokhan Unlu. Amino Acid Metabolism in Liver Mitochondria: From Homeostasis to Disease. *Metabolites*. 2025 Jul 2;15(7):446–6.

[8] Hassan SA, Gupta V. Maple Syrup Urine Disease [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557773/>

[9] Huttunen J, Peltokangas S, Gynther M, Natunen T, Hiltunen M, Auriola S, et al. l-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1/Lat1)-Utilizing Prodrugs Can Improve the Delivery of Drugs into Neurons, Astrocytes and Microglia. *Scientific Reports*. 2019 Sep 6;9(1).

[10] Blackburn P, Gass J, Pinto e Vairo F, Farnham K, Atwal H, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The Application of Clinical Genetics* [Internet]. 2017 Sep;Volume 10[9]:57–66. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593394/>