

## Intervenção fisioterapêutica em criança com leucínose: estudo de caso\*

### Physiotherapeutic intervention in child with leucinosi: case report

Fernando Cesar Iwamoto  
Marcucci<sup>(1)</sup>

**RESUMO:** A leucínose, também conhecida como doença da urina em xarope de bordo, é uma doença metabólica inata decorrente de uma alteração genética que leva a um déficit enzimático na degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada como a leucina, a isoleucina e a valina, caracterizada por um acúmulo tecidual destes aminoácidos e seus respectivos cetoácidos, levando a uma involução no desenvolvimento neuropsicomotor e alterando o tônus da criança portadora. Em virtude de seu caráter raro (1/216000 nascidos vivos) não é um quadro comum na clínica fisioterapêutica. As características clínicas do caso estudado estiveram de acordo com os dados encontrados na literatura. O tratamento baseia-se no conhecimento científico existente da doença e nas técnicas fisioterapêuticas atuais. Assim, o profissional fisioterapeuta pode auxiliar no tratamento do paciente com leucínose atuando nas seqüelas motoras, estimulando o seu desenvolvimento e impedindo a inserção de complicações ortopédicas e pulmonares.

**ABSTRACT:** The leucinosi, also known as maple syrup urine disease, is an inherited metabolic disease that occurs from a genetic alteration causing an enzymatic error in branched-chain amino acid degradation like leucine, isoleucine and valine, characterized by tissue accumulation of these amino acids and their corresponding ketoacids, causing a neuropsychomotor development involution and tone alteration in the affected children. It is a rare disease (1/216000 born) not being common in physiotherapeutic clinic. The clinical characteristics of the studied case were according to the found literature data. The treatment was based on the disease's scientific knowledge and on the actual physiotherapeutic techniques. Thus, the physiotherapist can assist the treatment of the patient with leucinosi, acting on the motor sequel, stimulating the development and avoiding the orthopedic and pulmonary complications insertion.

<sup>(1)</sup> Discente do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde - UEL. Departamento de Fisioterapia

\*Trabalho realizado para conclusão do Estágio Supervisionado em Fisioterapia Pediátrica – Enfermaria / HURNPr.

**Endereço para correspondência:**  
Fernando C. I. Marcucci: Rua Javari, 116 – Vila Nova, Londrina, Paraná - CEP: 86025-500.

**DESCRITORES:** Fisioterapia/métodos. Doença da urina de xarope de bordo/terapia.

**KEYWORDS:** Physical therapy/methods. Maple syrup urine disease/therapy.

## INTRODUÇÃO

A leucinoze, também conhecida como doença da urina em xarope de bordo, é uma doença metabólica de incidência rara (1/246000 nascidos vivos) que origina da disfunção no metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada como a leucina, a isoleucina e a valina. Esta patologia insere-se no grupo de erros inatos do metabolismo, como resultado de um genótipo autossômico recessivo. O quadro clínico é bastante variável, embora, de modo geral, traga grande transtorno ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança e, nos casos mais graves ou na ausência de tratamento adequado, possa levar ao óbito logo nas primeiras semanas de vida<sup>15</sup>.

Esta patologia pode ser diagnosticada através de sinais clínicos e de testes laboratoriais e o respectivo tratamento deve começar o mais rápido possível a fim de evitar maiores déficits no desenvolvimento da criança portadora e outras complicações ortopédicas, pulmonares ou dérmicas. O tratamento atual é realizado pelo controle dos níveis teciduais de aminoácidos e seus catabólitos.

A fisioterapia complementa o tratamento que deve ser multiprofissional, através de técnicas que estimulem o desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Este estudo tem como objetivo delinear este tratamento, já que inexistem trabalhos sobre a intervenção fisioterapêutica nesta patologia, para dar aos pacientes uma maior qualidade de vida e prevenir eventuais alterações de origem osteomioarticular ou pulmonar que possam surgir com o decorrer da doença. Os dados oriundos do caso a ser mostrado foram comparados e complementados com os conhecimentos fisiopatológicos e terapêuticos descritos na literatura.

## FISIOPATOLOGIA

Aminoácidos são compostos orgânicos envolvidos na estruturação de proteínas, quando ligados covalentemente em cadeia, e também na formação de ácidos graxos, quando metabolizados. Os aminoácidos são formados por um grupo carboxila, um grupo amina e um radical variável que difere em cada um deles<sup>19</sup>. A leucina, a isoleucina e a valina são aminoácidos essenciais, não produzidos pelo

organismo humano, que pertencem ao grupo de aminoácidos apolares de cadeia ramificada e derivam do piruvato<sup>19</sup>. Esses três aminoácidos são catabolizados nos tecidos extra-hepáticos como o tecido muscular, adiposo, renal e cerebral, servindo de combustíveis quando oxidados<sup>10</sup>.

A via bioquímica de degradação destes aminoácidos é iniciada pela perda do composto nitrogenado através de uma aminotransferase, formando um  $\alpha$ -cetoácido que, em seguida, sofre a perda do grupo carboxila e de uma molécula de hidrogênio resultando em derivados de Acil-CoA, que são ácidos graxos de cadeia curta. A desidrogenação utiliza o pirofosfato de tiamina como coenzima, também conhecida como vitamina B1<sup>3</sup>.

Na leucinoze ocorre a deficiência enzimática no complexo da desidrogenase para cadeia ramificada, impedindo sua transformação em compostos energéticos. Assim, ocorre o acúmulo de  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada, que são agentes tóxicos quando em alta concentração, e sua eliminação pela urina ou suor levam a um odor semelhante ao xarope de bordo ou açúcar queimado, característico desta doença<sup>10</sup>. Os efeitos lesivos apresentam-se principalmente no tecido dérmico, no sistema nervoso, no sistema imune e sangüíneo.

## SINAIS E SINTOMAS

A criança, em geral, nasce sem intercorrências no parto e desenvolve-se normalmente até os primeiros sinais decorrentes do acúmulo de cetoácidos que variam conforme o tipo da doença<sup>5</sup>. A leucinoze é classificada em:

- Leucinoze Clássica: os sinais aparecem logo após o nascimento com a entrada do leite materno. Após uma semana, a sucção e deglutição são deficitárias, ocorrem refluxos, vômitos e torpor. O neonato pode apresentar uma respiração irregular e perda de reflexo de Moro entre outros. O surgimento de alterações no tônus e convulsões é freqüente. Se não for tratada, evoluirá ao coma e posteriormente ao óbito. Esta característica dá a doença um caráter mais fulminante e maligno do que a fenilcetonúria, patologia mais comum e conhecida dentre os erros inatos do metabolismo<sup>12,15</sup>;

- Leucinoze Intermediária: é uma forma mais branda que evolui com os mesmos sintomas da

leucínose clássica, porém de forma mais lenta. Os pacientes apresentam de 2 a 8% da atividade enzimática normal<sup>3</sup>;

- Leucínose Intermitente: neste tipo os sintomas são semelhantes aos citados, porém com períodos intermitentes de remissão e de ativação, em geral, desencadeados por infecções ou cirurgias. A atividade enzimática varia entre 8 a 16%, além disso o paciente tolera uma dieta normal nos períodos de remissão<sup>3</sup>;

- Leucínose Responsiva a Tiamina: casos em que os pacientes apresentam melhora clínica com a adição da vitamina B1 (tiamina) na dieta em concentrações supra-fisiológicas que estabiliza o complexo enzimático<sup>20</sup>.

Todas as formas são de caráter autossômico recessivo independente do sexo. Assim, há uma maior probabilidade da doença em filhos de casais consanguíneos numa proporção de 1/4<sup>3</sup>.

A leucina não pode ser retirada completamente da dieta por estar presente na estrutura de diversas proteínas. O déficit proteico leva a desnutrição aguda, altera o trofismo dérmico, facilitando a formação de escaras e dermatites em dobras cutâneas, edema de face (face em lua), como também a queda constante de cabelos, a diminuição da imunidade, facilitando o acesso de infecções que influem no desenvolvimento estrutural da criança<sup>12,15</sup>.

### **Comprometimento metabólico**

Freqüentemente a acidose metabólica está presente em razão do acúmulo de cetoácidos na circulação que leva ao aumento compensatório da freqüência respiratória para eliminar mais o CO<sub>2</sub>. A hipoglicemia ocorre em 50% dos casos e seu mecanismo é provavelmente multifatorial, sendo o aumento da secreção de insulina e o defeito na gliconeogênese os mais importantes. A síntese proteica é alterada pelo déficit no transporte de aminoácidos e pela diminuição da transcrição genética de proteínas<sup>20</sup>.

### **Comprometimento neurológico**

Os sinais neurológicos também são decorrentes do acúmulo de  $\alpha$ -cetoácidos, inclusive no líquido cefalorraquidiano, e de seus efeitos sobre as cadeias enzimáticas. Estudos por microscopia revelam

a ocorrência de astrocitose e mielinização deficiente em pacientes crônicos com leucínose. As falhas citológicas na mielina formam uma superfície esponjosa, porém estas falhas ocorrem somente sobre os trajetos mielínicos formados após o nascimento, uma vez que a filtração transplacentária remove os aminoácidos e cetoácidos do sangue fetal<sup>17</sup>. A mielinização deficitária ocorre pela inibição competitiva que os cetoácidos exercem sobre a descarboxilação do ácido L-glutâmico que é importante na formação da mielina, e além disso também serve como substrato para a formação do ácido  $\alpha$ -aminobutírico (GABA), causando uma diminuição deste neurotransmissor<sup>20</sup>. O GABA é um neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), e seu déficit pode levar à hipertonia e às crises convulsivas encontradas nesta patologia.

É comum encontrar nas crianças com leucínose uma interferência na maturação normal do SNC, assim a citoarquitetura cortical apresenta menor número de camadas celulares e o atraso na migração de neuroblastos leva a formações neurais heterotópicas<sup>14</sup>.

Estudos sugerem que leucina, isoleucina e seus derivados inibem a reentrada de glutamato em 60% nos neurônios pré-sinápticos. Este evento ocorre provavelmente por competição pelos sítios de ligação, assim o nível sináptico de glutamato eleva-se causando uma excitotoxicidade neural<sup>18</sup>. Esta toxicidade ocorre porque o glutamato é um neurotransmissor excitatório, cujo excesso leva a um alto influxo de Ca<sup>2+</sup> que ativa enzima endógenas, produzindo radicais livres e causando danos celulares. Este acúmulo sináptico também pode ser uma das explicações para os sintomas agudos como convulsões e hipertonia.

### **DIETOTERAPIA**

Durante os estados agudos da aminoacidemia, os aminoácidos relacionados devem ser retirados da dieta e, em casos mais graves, pode ser necessária a retirada por hemodiálise já que a depuração renal desses compostos é lenta e somente a hidratação não produz melhora rápida<sup>3</sup>. A tiamina deve ser administrada em altas doses por estar relacionada à melhora do quadro enzimático<sup>15</sup>.

Deve-se adequar a dieta com o aumento dos níveis de carboidratos, lipídios e minerais, a fim de

não afetar o crescimento da criança. O nível de aminoácido de cadeia ramificada deve ser monitorado constantemente e, quando atingir um nível aceitável, reinsere-se os aminoácidos de forma gradativa e monitorada<sup>17</sup>.

## CASO CLÍNICO

A paciente A. M. L. S., do sexo feminino, nasceu de parto cesárea, aos nove meses de gestação, com boas condições vitais (APGAR 8 no primeiro minuto e 9 no quinto). A mãe realizou o acompanhamento pré-natal, a qual não possuía patologias associadas, porém possuía um histórico com episódios convulsivos na juventude parcialmente esclarecidos.

A alimentação unicamente através do leite materno foi inserida e, assim, a criança evoluiu de forma assintomática até o vigésimo dia de vida, quando apresentou um quadro súbito de contrações tônico-clônicas por cerca de um minuto. A partir de então os episódios convulsivos tornaram-se mais frequentes, chegando a até 2 a 3 episódios por dia no 3º mês, acompanhados por sialorréia, perda urinária, cianose generalizada e sonolência pós- crise. A criança foi levada por familiares para o serviço de saúde, onde foi realizado eletroencefalograma, demonstrando discreta atividade irritativa difusa. Por isso, foi introduzida medicação anticonvulsiva, após o que se verificou melhora do quadro, apresentando cerca de um episódio por mês. A amamentação foi mantida como única fonte de alimento até o 5º mês.

O desenvolvimento psicomotor ocorreu com certo atraso desde o nascimento. A elevação e sustentação da cabeça, a partir da posição de prono, que geralmente inicia-se no 1º e 2º mês, só foi relatada após o 3º mês. A posição sentada, alcançada entre o 5º e o 6º, só foi relatada no 8º mês e o sorriso social, que geralmente acontece a partir do 1º mês, não foi apresentado. A sucção e deglutição estavam presentes e eficientes, segundo informações da mãe.

Com cerca de um ano de idade, a criança apresentou piora do estado geral com febre intensa e foi encaminhada à UTI pediátrica na qual permaneceu por um mês com alteração de tônus, convulsões esporádicas, quadros febris, alteração de consciência e diagnóstico de quadro infeccioso sistêmico (septicemia), sendo submetida ao respirador artificial

por um período de 1 semana. Com a melhora gradual do quadro foi transferida para a enfermaria pediátrica, não havendo restrições na dieta até o momento.

Após investigação extensa pela equipe médica foi diagnosticado leucinose pelas altas taxas de aminoácidos relacionadas no soro e pelos sinais clínicos. Assim, foram iniciados os cuidados específicos com dietoterapia e anticonvulsivantes. Posteriormente ao período na UTI, verificaram-se déficits na sucção e deglutição, sendo necessária a inserção de sonda nasogástrica. Apresentou ainda episódios de pneumonias aspirativas e desnutrição protéico-calórica aguda.

Quando a criança estava com um ano e quatro meses, através de avaliação do quadro psicomotor, constatou-se a ausência do reflexo de Moro e a presença do RTCA (reflexo tônico-cervical assimétrico), cutâneo-plantar em extensão e adução constante dos polegares. Os reflexos tendinosos eram normais, porém a criança apresentava hipertonía em flexão nos membros superiores e em extensão nos membros inferiores, e hipotonia axial no tronco, não conseguindo elevar a cabeça ou sustentar a posição sentada, que poderia ser agravada pela fraqueza dos músculos posteriores. Apresentou ainda movimentos involuntários cíclicos de mãos (movimento de “contar moedas”) e movimentos mastigatórios.

O serviço de fisioterapia acompanhou o caso a partir da transferência da criança da UTI à enfermaria. O acompanhamento fisioterapêutico, ao qual se refere este estudo, ocorreu nos três meses em que a criança permaneceu na enfermaria infantil. O tratamento foi realizado uma vez por dia, inclusive aos finais de semana, com duração média de uma hora. Após receber alta hospitalar, a criança foi encaminhada ao acompanhamento ambulatorial.

O presente estudo foi aprovado pelo Coordenador Responsável da Enfermaria Infantil e autorizado oficialmente pela família e ambos colaboraram através da complementação de dados e suporte técnico.

## ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA

Como o comprometimento da criança é variável na leucinose, o fisioterapeuta deve estar apto a flexibilizar seus objetivos de acordo com a evolução ou involução do quadro.

As condutas fisioterapêuticas ao serem introduzidas precocemente auxiliam na prevenção de complicações ortopédica e no tratamento da espasticidade<sup>13</sup>. Os principais fatores que interferem nas funções motoras em patologias neurológicas são o tônus alterado e os padrões de sinergia em massa anormais, cujo tratamento consiste em inibir a espasticidade e favorecer padrões de movimentos normais.

O quadro de hipertonia, como encontrado no caso, surge por influência excitatória descendente não modulada provinda do córtex alterando diretamente a função dos neurônios motores secundários. Em longo prazo, a imobilidade dos elementos passivos e ativos dos músculos pode levar à proliferação de colágeno combinado com a atrofia de fibras musculares aumentando o encurtamento e a rigidez<sup>16</sup>. Para evitar tais complicações, utilizamos no tratamento: manobras de mobilização passiva em membros superiores e inferiores, posturas que diminuem a espasticidade (como decúbito ventral ou sentar com apoio no tronco anterior) e alongamentos (com ênfase nos grupos musculares que já tinham algum comprometimento de ADM).

Algumas crianças com leucínose, pela involução neurológica, podem voltar a apresentar reflexos primitivos como o reflexo de Moro, o RTCA, o RTL (reflexo tônico-labiríntico), o reflexo cutâneo-plantar em extensão, adução fixa de polegar ou padrões de sinergismo em massa em membros. O quadro motor da leucínose pode apresentar uma evolução com o tratamento dietético e estimulação adequada<sup>2</sup>.

Outra alteração de tônus que pode ser encontrada em pacientes com leucínose é a hipotonia a qual frequentemente acomete a musculatura axial. Se houver involução do quadro, inicia-se com a perda da deambulação, do sentar, da comunicação verbal e finaliza com déficits de sucção e deglutição<sup>6</sup>. Exercícios e posições que estimulem o controle da cabeça, como por exemplo o decúbito ventral e a posição sentada que exige a extensão ou contração dos músculos cervicais, auxiliam na estimulação da percepção postural e da atividade voluntária para a extensão. Para esta atividade, a utilização de bolas ou de rolos auxilia o trabalho e diversifica a terapia. Mesmo que a criança não consiga sustentar a cabeça, a percepção da posição ereta ou ventral já é satisfatória para estimular a propriocepção.

Além dos problemas da dieta com restrição protéica, a criança com leucínose pode apresentar uma disfunção motora oral, decorrente da involução do desenvolvimento. Aquelas hipotônicas ou com episódios convulsivos são as mais comprometidas na alimentação, muitas vezes é necessário o uso de sondas para a alimentação<sup>8</sup>. A estimulação sensitiva e motora tem como objetivo promover a reabilitação motora, em especial para as funções básicas de mastigação, sucção e deglutição, que auxiliam na melhora nutricional. Para o caso em questão, o estímulo foi realizado com luvas descartáveis umedecida com soro fisiológico, mas também pode ser associado com sabores adocicados. A estimulação foi feita na região interna da bochecha, gengivas, palato anterior, lábios e língua, resguardando-se para quando necessário o uso de protetores que impeçam preensão do dedo do terapeuta. Para a região oral externa estimula-se a região submandibular com movimentos circulares ou em direção da deglutição e também com a aproximação das extremidades da rima bucal induzindo a formação dos lábios em "O". A introdução de mamadeira ou chupeta ortodôntica pode auxiliar no estímulo da sucção<sup>7</sup>. Houve gradual melhora neste aspecto clínico, sendo possível após três semanas de tratamento fisioterapêutico iniciar a introdução de pequenas quantidades de água por uma colher.

A estimulação, de modo geral, está associada com a liberação de fatores neurotróficos<sup>1</sup>. Estes fatores são liberados por receptores sensitivos, fibras musculares e células da glia, e contribuem para a regeneração e remielinização de axônios<sup>20</sup>. Já que uma das principais alterações da leucínose é a mielinização deficiente, tanto nos axônios do SNC quanto no SNP, a promoção de estímulos é de especial interesse para o trabalho fisioterapêutico. Os sinais sonoros agradáveis que chamem a atenção da criança ou os estímulos visuais coloridos e contrastados são úteis como motivação para o paciente movimentar voluntariamente a cabeça ou membros. Os estímulos táteis, com diversas texturas e formas, são interessantes para desenvolver a sensibilidade tátil e espacial.

A incidência de complicações no aparelho respiratório é aumentada com a inatividade de pacientes com disfunção motora, principalmente os que se encontram em contato com o ambiente hospitalar, visivelmente característico neste caso estudado. Manobras que condicionem um melhor padrão

respiratório como o apoio diafragmático e estímulos táteis abdominais podem melhorar o sinergismo tóraco-abdominal e a propriocepção respiratória. A variação de decúbitos, principalmente o ventral, e a posição sentada estão relacionadas com uma maior incursão diafragmática. A elevação dos braços facilita a inspiração e expiração pode ser auxiliada pela pressão expiratória torácica (PET) ou abdominal, visando-se uma melhor ventilação pulmonar.

## DISCUSSÃO

O caso clínico apresentado foi condizente com os dados literários, no que se refere aos aspectos clínicos e laboratoriais, no entanto, o tratamento fisioterapêutico foi elaborado convergindo diferentes técnicas e abordagens que melhor se adaptassem ao quadro clínico, já que não há dados literários específicos para o tratamento da leucinoze.

Os objetivos do tratamento, em longo prazo, são desenvolver os aspectos psicomotores, que não puderam ser quantificados devido à evolução lenta da patologia. Os objetivos imediatos, como impedir o agravamento de complicações pulmonares e osteomioarticulares, foram alcançados uma vez que não houve progressão de encurtamentos musculares, bem como não houve formação de escaras de decúbito ou o declínio do sistema respiratório.

Além disso, a comparação dos resultados terapêuticos encontrados neste caso com outros é inviável em razão do caráter raro da doença. Por isso a utilização de dados atualizados da literatura é essencial

para se realizar uma conduta fisioterapêutica efetiva.

O trabalho multiprofissional é de grande importância para a leucinoze, que, por ter um caráter progressivo quando não tratada adequadamente, necessita de diferentes abordagens profissionais para um bom prognóstico. Assim ressalta-se a necessidade da atuação do fisioterapeuta, do médico neuropediatra, do nutricionista, da enfermagem, do fonoaudiólogo e de outros profissionais que possam acrescentar melhoras no tratamento.

## CONCLUSÃO

Este trabalho foi desenvolvido com base nas informações encontradas na literatura atual, visando uma base conceitual para o tratamento de pacientes com distúrbios metabólicos que afetem o desenvolvimento neuropsicomotor, especialmente a leucinoze.

A leucinoze representa apenas uma das mais diversas patologias que podem significar desafios ao tratamento fisioterapêutico. A busca de evidências sobre a efetividade do tratamento deve nortear a conduta do fisioterapeuta a fim de promover um melhor resultado ao paciente. O profissional deve ter habilidade para inserção no tratamento de patologias de caráter raro, ter clareza dos objetivos e ser flexível para o uso de diferentes técnicas.

Assim, a fisioterapia associada à atuação de uma equipe multiprofissional é essencial para o êxito no tratamento da leucinoze ou nas demais doenças metabólicas que afetam a qualidade de vida dos pacientes.

**AGRADECIMENTOS:** Aos professores do Departamento de Fisioterapia da UEL responsáveis pela Enfermaria Pediátrica do HURNPR e à paciente e seus familiares que compreenderam a importância do trabalho realizado.

## REFERÊNCIAS

1. Balkowiec A, Katz DM. Activity-dependent release of endogenous brain-derived neurotrophic factor from primary sensory neurons detected by ELISA in situ. *J Neurosci*. 2000;20:7417-23.
2. Bartlett, Doreen J, Palisano, Roberto J. A multivariate model of determinants of motor change for children with cerebral palsy. *Phys Ther*. 2000;80:598-614.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson DB. Nelson – tratado de pediatria. 16a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.349.
4. Barry MJ. APTA continuing education series nº 22. Evidence-based practice in pediatric physical therapy 2002. Available from: [http://www.apta.org/Education/Continuing\\_Education/onLine\\_cedu\\_List/evdncBased](http://www.apta.org/Education/Continuing_Education/onLine_cedu_List/evdncBased)
5. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn [Review]. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F205-10.
6. DeToledo JC, Haddad H. Progressive scoliosis in early, non-progressive CNS injuries: role of axial muscles. *Brain Injury*. 1999;13:39-43.

7. Friche AAL. A importância da intervenção fonoaudiológica em neonatos de alto risco. *Rev Fonoaudiol.* 1994 nov. 1995 abr.;1(2).
8. Gangil A, Patwari AK, Aneja S, Ahuja B, Anand VK. Feeding problems in children with cerebral palsy. *Indian Pediatr.* 2001;38:829-46.
9. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.329
10. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica.* 2a. ed. São Paulo: Sarvier; 1995. p.84, 387-95.
11. Mahoney G, Robinson C, Fewell RR. The effects of early motor intervention on children with Down syndrome or cerebral palsy: a field-based study. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22:153-62.
12. Marcondes E. *Pediatria básica.* 8a. ed. São Paulo: Sarvier; 1992. v.1, p.718
13. Mazaux JM, De Sezè M, Joseph PA, Barat M. Early rehabilitation after severe brain injury: a french perspective. *J Rehabil Med.* 2001;33:99-109.
14. Rowland LP. *Merrit – tratado de neurologia.* 9a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986. p.426.
15. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern nutrition in health and diseases.* 9th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1026.
16. Singer B, Dunne J, Allison G. Reflex and non-reflex elements of hypertonia in triceps surae muscles following acquired brain injury: implications for rehabilitation. *Disabil Rehabil.* 2001;23:749-57.
17. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS. *The metabolic basis of inherited diseases.* 4th. ed. New York: McGraw-Hill; 1978.
18. Tavares RG, Santos CE, Tasca CI, Wajner M, Souza DO, Dutra-Filho CS. Inhibition of glutamate uptake into synaptic vesicles of rat brain by the metabolites accumulating in maple syrup urine disease. *J Neurol Sci.* 2000;181:44-9.
19. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentos de bioquímica.* Porto Alegre: Artmed; 2000.
20. Volpe JJ. *Neurology of the newborn – major problems in clinical pediatrics,* v. 21. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.357.
21. Zhang JY, Luo XG, Xian CJ, Liu XH, Zhou XF. Endogenous BDNF is required for myelination and regeneration of injured sciatic nerve in rodents. *Eur J Neurosci.* 2000;12:4171-80.

Recebido para publicação: 11/12/2002

Aceito em: 02/10/2003