



Consenso para o tratamento nutricional das Doenças do Ciclo da Ureia

Júlio César Rocha¹, Sílvia Sequeira², Aguinaldo Cabral³, Manuela Ferreira de Almeida¹



- 1 - Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães, INSA, Porto
2 - Hospital D.^a Estefânia, Lisboa
3 - Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas

Resumo: As doenças do ciclo da ureia são o resultado do défice enzimático de uma das enzimas que compõem a via metabólica de excreção do azoto. Com a exceção do défice na transcarbamilase da ornitina, que está ligado ao cromossoma X, todas as doenças são autossómicas recessivas. A apresentação clínica destas doenças pode ocorrer no período neonatal, durante a infância ou mesmo na adolescência ou idade adulta. A hiperamoniemia, as alterações urinárias e plasmáticas dos aminoácidos e ácidos orgânicos, constituem os principais marcadores bioquímicos das doenças do ciclo da ureia. O tratamento nutricional baseia-se na implementação de uma dieta restrita em proteína natural e suplementada com uma mistura de aminoácidos essenciais. O aporte proteico tem de ser constantemente ajustado em função do controlo metabólico, da avaliação antropométrica e da medicação usada para explorar as vias alternativas de excreção do azoto. A monitorização do estado nutricional assume uma importância crucial no seguimento destes doentes, de modo a melhor aferir as suas reais necessidades, prevenindo a insuficiência proteica, a qual poderá afectar negativamente o crescimento e desenvolvimento.

Palavras-chave: Doenças do ciclo da ureia, amónia, hiperamoniemia, dieta hipoproteica, tratamento nutricional, avaliação do estado nutricional.

Acta Pediatr Port 2009;40(2):83-93

Consensus for the nutritional treatment of Urea Cycle Disorders

Abstract: The urea cycle disorders result from several enzymatic deficiencies on the nitrogen excretion metabolic pathway. All the diseases have autosomal recessive inheritance with the exception of ornithine transcarbamoylase deficiency, which is X-linked. The clinical presentation may develop in the neonatal period, during infancy, or even during adolescence or adulthood. The main biochemical markers of urea

cycle disorders are the hyperammonaemia and the abnormal blood and urinary concentrations of amino acids and organic acids. The nutritional treatment is based on a low natural protein diet, supplemented with an essential amino acid mixture. The protein ingestion must be rigorously established according to the metabolic control, anthropometric evaluation and pharmacological therapy used for the alternative pathways for nitrogen excretion. Monitoring the nutritional status will be crucial in the management of these diseases in order to better characterize the nutritional needs, preventing states of protein insufficiency which may affect growth and development.

Key-words: Urea cycle disorders, ammonia, hyperammonaemia, low protein diet, nutritional treatment, nutritional status assessment.

Acta Pediatr Port 2009;40(2):83-93

Definição

Nos organismos ureotélicos, o ciclo da ureia constitui a via metabólica responsável pela excreção do azoto¹. Na sua forma completa, o ciclo apenas existe no fígado, sendo composto classicamente por seis enzimas: síntase do N-acetilglutamato (NAGS), sintetase I do carbamílfosfato (CPS), transcarbamilase da ornitina (OTC), sintetase do argininossuccinato (ASS), liase do argininossuccinato (ASL) e arginase (ARG)^{1,2}. As três primeiras são mitocondriais enquanto as restantes são citosólicas (Quadro I)^{2,3}. Todavia, há ainda a considerar a enzima sintetase da glutamina (SG) e o transportador mitocondrial aspartato-glutamato (citrina)¹.

As doenças do ciclo da ureia (DCU) foram descritas pela primeira vez na década de 60 do século passado⁴, sendo causadas pelo défice de uma das enzimas referidas e caracterizando-se pela tríada: encefalopatia, alcalose respiratória e hiperamoniemia⁵. Incluem o défice em NAGS, o défice em CPS, o défice em OTC, o défice em ASS (citrulinemia), o défice em ASL (acidúria argininossuccínica) e o défice em

Correspondência:

Manuela Ferreira de Almeida
Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães - INSA
Praça Pedro Nunes N.º88, 4099-028 Porto, Portugal;
Telefone +351 22 6070339
Email: manuela.almeida@igm.min-saude.pt

Quadro I – Enzimas do ciclo da ureia.

Enzimas mitocondriais	Enzimas citoplasmáticas
(NAGS) Sintase do N-acetilglutamato [MIM: 237310]	(ASS) Sintetase do argininossuccinato [MIM: 215700]
(CPS) Sintetase do carbamoilfosfato [MIM: 237300]	(AL) Liase do argininossuccinato [MIM: 207900]
(OTC) Transcarbamilase da ornitina [MIM: 311250]	(ARG) Arginase [MIM: 107830]

Adaptado de Nassogne et al, 2005³.

ARG (hiperargininemia). Recentemente foram também descritos casos de défice em SG⁶ bem como em citrina^{7,8}.

Genética

As DCU têm transmissão autossómica recessiva, excepto o défice em OTC cuja transmissão se encontra ligada ao cromossoma X^{1,9,10}. Este défice pode, contudo, afectar ambos os sexos¹¹, sendo a doença mais frequente dentro das DCU^{9,10}. Após o diagnóstico é importante completar a história familiar para detectar portadores da mutação, ou alternativamente, proceder à realização do teste do alopurinol¹. O risco de hiperamoniemia, associado aos testes de sobrecarga com alanina ou proteína, parece não ser muito elevado, embora a fiabilidade e especificidade destes testes sejam discutíveis^{1,12}. Os genes que codificam todas as enzimas do ciclo da ureia já foram mapeados, isolados e exaustivamente caracterizados¹. Até ao momento, já foram descritas diversas mutações causadoras de DCU¹. A incidência global de todas as DCU parece variar entre 1:8200^{5,13} e 1:30000¹⁴, sendo as incidências específicas, as descritas no quadro II⁵.

Quadro II – Incidências específicas de algumas doenças do ciclo da ureia.

Doença	Incidência
Défice em NAGS [MIM: 237310]	*n.d.
Défice em CPS [MIM: 237300]	1:62000
Défice em OTC [MIM: 311250]	1:14000
Défice em ASS [MIM: 215700]	1:57000
Défice em ASL [MIM: 207900]	1:70000
Défice em ARG [MIM: 107830]	1:363000

Adaptado de Brusilow e Maestri, 1996⁵.

*n.d. - não disponível; NAGS - Sintase do N-acetilglutamato;
CPS - Sintetase do carbamoilfosfato;
OTC - Transcarbamilase da ornitina; ASS - Sintetase do argininossuccinato; AL - Liase do argininossuccinato;
ARG - Arginase.

Metabolismo

A ureia é hidrossolúvel, constituindo uma forma pouco tóxica de eliminar o azoto, contrariamente aos seus precursores, particularmente a amónia, cuja toxicidade é elevada⁹. Em cada ciclo, por cada duas moles de amónia, é excretada uma mole de ureia com um gasto energético de três moles de ATP⁴. Cada molécula de ureia contém dois átomos de azoto, um proveniente da amónia e outro do aspartato¹⁴. Para além da produção da ureia, o ciclo tem ainda como objectivo a síntese de arginina¹⁵.

A glutamina e o glutamato são as principais fontes de amónia. Esta é primeiramente convertida em fosfato de carbamoil através da CPS, a qual necessita de um activador alostérico, o N-acetilglutamato. Este último resulta da condensação de acetil-CoA e glutamato, numa reacção catalisada pela NAGS. Por acção da OTC, o fosfato de carbamoil então formado condensa-se com a ornitina originando citrulina que, por acção da ASS, se combina com o aspartato de modo a originar argininossuccinato. Este é, em seguida, hidrolisado a arginina e fumarato, por acção da ASL. O passo final do ciclo diz respeito à clivagem da arginina pela ARG, libertando ureia e regenerando a ornitina (Figura 1)¹.

A concentração plasmática de amónia varia em função do défice enzimático específico, bem como da actividade residual da enzima envolvida, da ingestão proteica e da taxa de catabolismo endógeno que poderá estar aumentada na infecção, febre ou outras causas de stress metabólico¹. A toxicidade da amónia é mais significativa para o cérebro, particularmente se este está em fase de desenvolvimento². A patofisiologia da exposição à amónia parece relacionar-se com a interferência no metabolismo energético, nas vias e sistemas dos aminoácidos e neurotransmissores, na síntese de óxido nítrico, no stress oxidativo, na permeabilidade mitocondrial e nas vias de transdução do sinal^{2,14,16}. Em consequência poderá verificar-se atrofia cortical, dilatação ventricular e desmielinização, alterações cognitivas, convulsões e tetraparesia². Por outro lado, a acumulação de glutamina pode acarretar aumento da osmolaridade, contribuindo para a tumefacção celular e edema cerebral^{1,16}. Será de esperar uma elevação das concentrações dos aminoácidos a montante do defeito enzimático, bem como um possível défice dos metabolitos que seriam produzidos a jusante¹. Paralelamente, poderá acumular-se alanina, bem como verificar-se ampla excreção urinária de ácido orótico e oritidina, sempre que o défice enzimático é distal à formação de fosfato de carbamoil¹.

Apresentação clínica e evolução

As DCU podem apresentar-se em qualquer idade, embora o período neonatal, a infância e a puberdade sejam os períodos mais comuns, onde o stress metabólico e a infecção podem precipitar situações de catabolismo proteico¹. Os padrões de apresentação clínica são semelhantes em todas as doenças, excepto nos défices em ARG, SG e citrina¹.

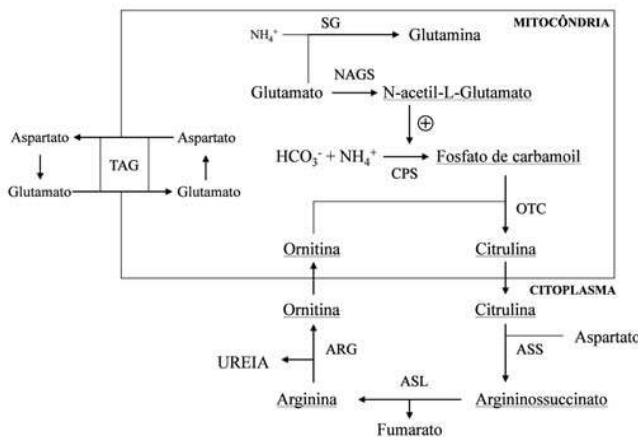


Figura 1 – Ciclo da ureia.

Adaptado de Leonard JV, 2006¹.

NAGS - Síntase do N-acetilglutamato; CPS - Sintetase do carbamoylfosfato; OTC - Transcarbamilase da ornitina; ASS - Sintetase do argininosuccinato; ASL - Liase do argininosuccinato; ARG - Arginase; SG - sintetase da glutamina; TAG - transportador aspartato-glutamato.

Apresentação neonatal

A maioria dos recém-nascidos tem, aquando do nascimento, peso normal apresentando-se assintomático¹⁷. Todavia, após algum tempo, que pode nem chegar a 24 horas, iniciam sintomas de dificuldades de alimentação, com recusa alimentar, vômitos, sonolência, alterações da consciência, letargia, irritabilidade e taquipneia^{1,9,10,16}. Esta inespecificidade de sintomas pode sugerir o diagnóstico de sépsis¹. A alcalose respiratória moderada pode constituir um dado chave para o diagnóstico. Observa-se depois rápida deterioração neurológica, perceptível por alterações do tônus, perda de reflexos, instabilidade vasomotora, apneia, perda da capacidade de termo-regulação e convulsões^{1,9,10,17}. Cerca de 50% dos doentes com hiperamoniemia grave desenvolvem estes estados convulsivos¹⁷. A alcalose respiratória, muito associada ao edema cerebral¹⁷, constitui uma das principais diferenças, comparativamente às acidúrias orgânicas onde há lugar a acidose metabólica, excepto se nestas a hiperamoniemia for significativa. Como principais complicações, podem surgir hemorragias pulmonares e cerebrais, sequelas neurológicas e morte. Particularmente no défice em OTC, os rapazes tendem a apresentar formas mais graves da doença, enquanto as meninas heterozigóticas são portadoras de formas mais suaves¹⁰.

O dado laboratorial mais relevante é a hiperamoniemia¹⁸, normalmente severa e podendo ser superior a 200 M. Considera-se hiperamoniemia no recém-nascido sempre que se verifica amónia plasmática superior a 80 M, enquanto que,

nos lactentes com idade superior a 28 dias, a hiperamoniemia é considerada com amónia superior a 50 M. Nos recém-nascidos sem patologia, a amónia plasmática é inferior a 50 M, embora possa aumentar em função da ingestão proteica, da dificuldade de realização da punção venosa ou de uma amostra de sangue com hemólise¹. Em crianças normais com sépsis ou asfixia perinatal, as concentrações de amónia plasmática podem ascender até 180 M⁹. Uma vez que a amónia pode subir rapidamente, se a primeira colheita der apenas elevações discretas, deverá repetir-se o doseamento⁹. Uma vez que o tecido cerebral não possui as enzimas CPS e OTC, este não é capaz de se libertar da amónia na forma de ureia. Assim, a amónia em excesso dará origem a glutamina por acção da SG¹⁹. A elevação da concentração de glutamina acarretará aumento da osmolalidade, podendo resultar em edema cerebral¹⁵. Os défices em CPS e em OTC são aqueles em que o risco de afectação neurológica aguda parece ser maior¹⁶.

Apresentação durante a infância

Numa apresentação durante a infância, o quadro clínico revela normalmente anorexia, vômitos, letargia, má progressão estatura-ponderal, atraso de desenvolvimento psicomotor, irritabilidade e alterações de comportamento. Paralelamente, pode também estar presente hepatomegalia. Nestas circunstâncias, este quadro é muitas vezes interpretado erradamente como refluxo gastro-esofágico, intolerância às proteínas do leite de vaca, alergia alimentar ou hepatite. É por este motivo que por vezes o diagnóstico de DCU só surge com a instalação de uma crise encefalopática, associada a alterações de consciência e sinais neurológicos¹.

Criança, adolescente e adulto

Nestas faixas etárias, o espectro da apresentação clínica revela mais frequentemente sinais neurológicos notórios¹. Esta doença neurológica pode assumir um carácter crónico, associada a dificuldades de aprendizagem, atraso mental, convulsões e ataxia, podendo agravar-se durante intercorrências infecciosas¹. Por outro lado, pode manifestar-se por episódios agudos de encefalopatia metabólica precipitados por infecção, cirurgia, anestesia ou catabolismo proteico^{1,20}, devendo ter-se especial cuidado no puerpério; contudo nem sempre o factor causal é identificável¹. Muitas vezes podem ser apenas doentes agitados e irritados, letárgicos, com anorexia, vômitos, má progressão ponderal, alterações de comportamento associados ou não a ataxia. A hepatomegalia pode estar presente, particularmente no défice em ASL¹. Os doentes podem recuperar totalmente deste episódio inaugural, ou perpetuar algumas sequelas neurológicas. Se não tratados, a deterioração intensifica-se, podendo os doentes evoluir para coma e morte, geralmente por edema cerebral¹. Mesmo em adultos, sempre que se constata uma encefalopatia aguda, dever-se-á ponderar sempre uma DCU como possibilidade de diagnóstico²⁰, prevenindo assim os efeitos prejudiciais secundários resultantes do edema cerebral e do aumento da pressão intracraniana⁵. A história alimentar destes doentes pode por

vezes demonstrar uma tendência para a aversão a alimentos ricos em proteína ou para a prática voluntária do vegetarianismo^{10,16}.

De todas as DCU, a hiperargininemia é a que apresenta características mais particulares²¹. Assim, para além dos aspectos genéricos comuns às DCU, estes doentes podem manifestar uma diplegia/tetraplegia espástica progressiva, associada a convulsões, regressão de desenvolvimento, atraso de crescimento^{9,15,16} e distonia, podendo ser confundido o quadro com paralisia cerebral. Raramente apresentam hiperamoniemia sintomática⁹, pelo menos tão marcada como nos anteriores défices enzimáticos^{16,22}, mas podem raramente apresentar-se com encefalopatia aguda; a acumulação de arginina e dos seus derivados guanidínicos poderão causar efeitos neurotóxicos^{22,23}. A apresentação da doença raramente ocorre no período neonatal, constatando-se os primeiros sintomas entre os 2 e os 4 anos de idade²⁴.

Nos défices de SG e citrina, a apresentação clínica e evolução dos doentes é diferente da referida para as doenças anteriores. Assim, no défice em SG, a apresentação neonatal manifesta-se com convulsões, traduzindo um impacto neurológico devastador, com doença sistémica, podendo revelar-se fatal⁶. A glutamina constitui uma importante fonte de energia, estando envolvida na proliferação celular, na inibição da apoptose e na sinalização celular. São de esperar nestes doentes malformações cerebrais significativas com alterações na substância branca⁶. A hiperamoniemia é normalmente moderada, verificando-se concentrações de glutamina muito baixas no plasma, urina e líquido cefalo-raquidiano¹. Já no défice em citrina, verifica-se uma deficiência mitocondrial de aspartato¹, manifestando-se como doença hepática no período neonatal ou com sintomas típicos de hiperamoniemia quando a apresentação clínica ocorre na idade adulta⁷. Trata-se de uma doença difícil de distinguir de outras doenças hepáticas dada a inconsistência das alterações do perfil de aminoácidos no plasma, embora deva ser equacionada sempre que se verifique no período neonatal, colestase intrahepática, esteatose ou cirrose²⁵. Por vezes, o rastreio neonatal pode revelar aumento da concentração plasmática de citrulina, justificando a designação igualmente usada de citrulinemia tipo II²⁵. Nesta patologia poderão também encontrar-se substâncias redutoras na urina bem como verificar-se hipergalactosemia.

O prognóstico neurológico nas DCU dependerá de diversos factores. Entre eles destacamos a idade de diagnóstico, a amplitude do défice enzimático, o momento de início do tratamento dietético, bem como o número, a duração e a severidade dos episódios de hiperamoniemia²⁶. A extensão e profundidade das lesões vão depender do grau de maturação do cérebro, bem como da magnitude e duração da exposição à amónia^{2,16}. A duração do coma hiperamoniémico antes do início do tratamento é mesmo o principal factor determinante da sobrevivência e do prognóstico. Embora o valor preditivo de alguns destes factores seja incerto²⁷, será de esperar um pior prognóstico nos doentes com apresentação neonatal e hiperamoniemia sintomática¹. A irreversibilidade dos danos associa-se a uma hiperamoniemia prolongada e/ou quando a amónia

atinga valores entre 200 e 500 M durante os dois primeiros anos de vida².

Diagnóstico

O médico poderá suspeitar de uma DCU tendo por base os dados da clínica, embora apenas os dados laboratoriais possam confirmar o diagnóstico¹⁸. O marcador bioquímico mais importante é a concentração da amónia no plasma¹. Os doentes podem apresentar concentrações de amónia que superem 150 M, podendo mesmo chegar a valores entre 500 e 1500 M, ou mesmo superiores¹. Os doentes com apresentação neonatal têm frequentemente concentrações plasmáticas de amónia superiores a 200 M, devendo, nessas circunstâncias, seguir-se uma investigação urgente e cuidadosa, iniciando-se pela repetição do seu doseamento em condições correctas¹. Paralelamente, deverá realizar-se uma gasimetria, com cálculo do anião GAP, e proceder ao doseamento da glicemia, electrólitos séricos, ureia e creatinina¹. Deverão igualmente realizar-se testes de função hepática e do estudo da coagulação¹. O padrão dos aminoácidos no plasma pode ser diagnóstico para os défices em ASS, ASL, SG e ARG. A presença de concentrações muito baixas de citrulina é normalmente sugestiva de um défice mitocondrial (Figura 1). Em doentes com hiperamoniemia é frequente encontrar níveis plasmáticos elevados de glutamina (excepto no défice da SG), glutamato e alanina¹. É igualmente essencial a determinação urinária de aminoácidos, ácidos orgânicos e ácido orótico¹. A elevação do ácido orótico urinário, acompanhada de aumento das concentrações de glutamina e alanina, constituirá uma forte sugestão de deficiência em OTC¹. A determinação das concentrações plasmáticas de carnitina livre e de acilcarnitinas é importante¹, podendo a primeira estar reduzida¹⁸.

A confirmação do diagnóstico poderá ser feita por avaliação da actividade enzimática ou através do estudo molecular¹. Actualmente, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce prevê o rastreio neonatal da citrulinemia, acidúria argininosuccínica e hiperargininemia. O diagnóstico pré-natal é possível em todas as DCU, desde que conhecida a mutação em causa¹.

Tratamento

Princípios gerais do tratamento

As DCU são a primeira causa de hiperamoniemia no período neonatal. A inexistência de um mecanismo secundário eficiente para a excreção da amónia justifica a rápida deterioração clínica destes doentes. Assim, o tratamento na fase aguda tem de ser iniciado mal surja a suspeita de DCU, mesmo antes da obtenção de quaisquer outros resultados da investigação¹⁷.

Os grandes objectivos do tratamento são a correcção dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente manter a amónia e a glutamina o mais próximo possível do normal^{1,15,16}, a par de um fornecimento energético, de proteína, aminoácidos

essenciais e outros nutrientes, de modo a satisfazer as necessidades nutricionais¹ e permitindo otimizar o desenvolvimento mental, neurológico e físico do doente²⁸. A abordagem geral do tratamento traduz-se numa dieta hipoproteica, suplementada com uma mistura de aminoácidos, repondo-se os nutrientes em falta^{1,9,16,28}. Paralelamente, o uso das drogas depuradoras da amónia será fundamental de acordo com a condição clínica. A implementação de uma dieta hipoproteica justifica-se pelo facto da produção e excreção fisiológicas de ureia aumentarem linearmente com a ingestão proteica^{21,29}. Como tal, reduzindo o aporte proteico, iremos reduzir também a acumulação de glutamina, alanina e amónia²¹. No entanto, mesmo com um aporte mínimo de proteína para assegurar o crescimento e manutenção do organismo, será sempre de esperar algum fluxo sobre o ciclo da ureia, devido à constante síntese e degradação de proteínas^{21,30}. Em continuidade, será igualmente importante supervisionar o aporte energético, de modo a prevenir o catabolismo endógeno que aumentará o risco de descompensação^{21,26}. A mistura de aminoácidos, rica em aminoácidos de cadeia ramificada, é importante para assegurar uma ingestão adequada de aminoácidos essenciais e condicionalmente essenciais²⁶. No défice em citrulina, e contrariamente às outras DCU, o aumento do aporte glicídico acarreta aumento da amónia, com rápida deterioração podendo mesmo conduzir à morte³¹. Chama-se a atenção para o facto do tratamento nutricional desta forma de DCU depender fundamentalmente de uma dieta restrita em glícidos e rica em proteína^{31,32}.

Recomendações nutricionais

A tolerância às proteínas é variável, dependendo de factores como a idade, crescimento, actividade residual da enzima em questão e do défice envolvido¹. Após a estabilização do controlo metabólico será necessário manter nos lactentes um aporte proteico total entre 1.8 a 2.0 g.kg⁻¹.dia⁻¹, ou mesmo superior, nas fases de crescimento rápido¹. Como aporte proteico total entende-se a soma da proteína natural e do equivalente proteico proveniente da mistura de aminoácidos. Durante a idade pré-escolar, esta ingestão proteica normalmente baixa para 1.2 a 1.5 g.kg⁻¹.dia⁻¹, sendo ainda mais baixa no final da infância (0.8-1 g.kg⁻¹.dia⁻¹)¹. Após a puberdade, a quantidade de proteína natural poderá, em alguns casos, ser mesmo inferior a 0.5 g.kg⁻¹.dia⁻¹. Nas formas mais severas da doença pode não ser possível atingir um controlo metabólico satisfatório apenas com a restrição proteica. Neste caso, alguma proteína natural pode ser substituída por uma mistura de aminoácidos essenciais, administrada em função do teor de aminoácidos e numa quantidade até 0.7 g.kg⁻¹.dia⁻¹^{1,9}. Esta mistura poderá representar cerca de 25 a 50% da ingestão proteica total diária^{30,33}. A sua importância reside no facto de, ao ser limitada em aminoácidos não essenciais, obrigar o organismo a sintetizá-los, utilizando assim o azoto em excesso acumulado devido à doença²¹.

Como orientação sugere-se a consulta das recomendações nutricionais referidas no Quadro III²⁸. Em condições normais, o aporte hídrico deverá ser mantido de modo a garantir um aporte de 1 mL por Kcal^{28,34}, embora com algum cuidado, dado

o risco de edema cerebral.

Com a excepção dos doentes com hiperargininemia, os restantes necessitarão de suplementos de arginina^{21,35}, de modo a manter as concentrações plasmáticas entre 50 e 200 mol.L⁻¹^{1,9}. Na citrulinemia e na acidúria argininossuccínica, 500⁹ a 700 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ de arginina parecem ser necessários²¹. Por outro lado, nos doentes com défices em CPS ou OTC, não se justifica uma suplementação tão significativa: 50 a 150 mg.kg⁻¹.dia⁻¹^{1,9}.

Nas formas mais graves de CPS e OTC, os doentes poderão beneficiar da substituição da arginina por citrulina (até 170 mg.kg⁻¹.dia⁻¹) uma vez que esta última tem, na sua composição, menos um átomo de azoto^{1,9,21}.

Não é objectivo deixar o leitor confuso nem indeciso relativamente à diversidade das recomendações nutricionais apresentadas.

Comparando os valores médios apontados no texto com os referidos por outros autores e apresentados nos Quadros III, IV e V, é possível verificar algumas diferenças, em concordância com as variações das necessidades nutricionais de cada doente. Como tal, reforça-se mais uma vez a importância da individualização dos cuidados prestados.

Tratamento na fase aguda

Nas DCU a descompensação suscitada pela hiperamoniemia pode ser precipitada por stress metabólico motivado por jejum, excesso de aporte proteico, infecção, anestesia e cirurgia¹. Assim, é fundamental manter a atenção relativa aos sinais de alerta, baixar ou suspender de imediato o aporte proteico durante 24 a 48 horas, reforçar o aporte glicídico e manter as drogas eliminadoras da amónia nas doses convenientes¹. Se a tolerância oral for insatisfatória, se persistirem os vómitos ou à mínima alteração do estado de consciência, a admissão ao hospital deve ser imediata^{1,36}. A intervenção nesta fase terá como objectivo reduzir a amónia, algo essencial para o prognóstico²⁶. Sempre que a amónia plasmática atinge concentrações superiores a 400-500 M, a intervenção assume um carácter de urgência necessitando de medidas de depuração e soros^{1,9}, embora estes últimos se devam iniciar com valores de amónia mais baixos. Associado aos cuidados de suporte de vida (ventilação, tratamento da sépsis, convulsões, etc.) será essencial manter a suspensão do aporte proteico durante 24 a 48 horas^{1,9,26}. Para assegurar um elevado aporte energético, pode administrar-se, por via oral, uma solução de polímeros de glicose (10 a 20%) ou uma fórmula energética isenta de proteínas^{1,9}, se necessário por sonda nasogástrica contínua. Se não for possível a via entérica, a administração de soluções de glicose terá de ser feita por via intravenosa, com uma solução a 10% (acesso periférico) ou entre 10 e 25% (acesso central)^{1,9}, a uma velocidade entre 6 a 8 mg.kg⁻¹.min⁻¹³⁷ e na presença de insulina²⁶. O aporte hídrico necessita de controlo rigoroso em caso de risco de edema cerebral^{9,17}. No entanto, a hidratação será fundamental, de modo a assegurar a função renal que será essencial para o restante tratamento¹⁷. As vias alternativas de excreção de azoto são exploradas mediante a administração oral ou intravenosa^{1,21} de benzoato de sódio, até 500 mg.kg⁻¹.dia⁻¹^{1,9}, e de fenilbutirato de sódio, até 500^{1,9} a 650

Quadro III – Recomendações nutricionais para lactentes, crianças e adultos com doenças do ciclo da ureia.

		L-Arginina * mg/kg	Proteína ** g/kg	Energia kcal/kg	Água mL/kg
Lactentes	0 - 3 meses	100 - 500	1.25 - 2.20	125 - 150	130 - 160
	3 - 6 meses	100 - 400	1.15 - 2.0	120 - 140	130 - 160
	6 - 9 meses	100 - 300	1.05 - 1.8	115 - 130	125 - 150
	9 - 12 meses	100 - 300	1.0 - 1.6	110 - 120	120 - 130
		mg/dia	g/dia	kcal/dia	mL/dia
Meninas e meninos	1 - 4 anos	1300 - 2600	18 - 12	945 - 1890	945 - 1890
	4 - 7 anos	2000 - 4000	12 - 15	1365 - 2415	1365 - 2445
	7 - 11 anos	2800 - 5600	14 - 17	1730 - 3465	1730 - 3465
Mulheres	11 - 15 anos	4600 - 9200	20 - 23	1575 - 3150	1575 - 3150
	15 - 19 anos	5500 - 11000	20 - 23	1260 - 3150	1260 - 3150
	> 19 anos	5800 - 11600	23 - 25	1785 - 2625	1875 - 2625
Homens	11 - 15 anos	4500 - 9000	20 - 23	2100 - 3885	2100 - 3885
	15 - 19 anos	6600 - 13200	21 - 24	2200 - 4095	2200 - 4095
	> 19 anos	7200 - 14400	23 - 32	2625 - 3465	2625 - 3465

* Excepto no défice em arginase;

** O aporte proteico poderá ser variável em função da utilização com sucesso das vias alternativas de excreção de azoto.

Adaptado de Elsas e Acosta, 1999³⁸.

mg.kg⁻¹.dia⁻¹³⁸. Será crucial ter em consideração os seus efeitos secundários e/ou níveis plasmáticos, quando estas drogas forem utilizadas em doses muito elevadas. Em todo o caso, a eficácia destas vias de excreção parece ser inquestionável³⁹. Cada mole de benzoato, mediante conjugação com a glicina e formação de hipurato^{1,21,40,41}, permite a excreção de uma mole de azoto^{1,21}. Já o fenilbutirato é inicialmente degradado a fenilacetato, o qual se conjugua com a glutamina formando fenilacetilglutamina^{17,42,43}. De modo semelhante, embora anteriormente se pensasse o contrário, por cada mole de fenilbutirato é excretada apenas uma mole de azoto^{1,21,44}. A dose diária prescrita pode ser repartida em três a quatro tomas, que podem ser dadas com geleias, sumos ou preparados de fruta,

Quadro IV – Recomendações nutricionais para lactentes, crianças e adultos com doenças do ciclo da ureia.

Idade (anos)	Proteína total (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Energia (Kcal.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)
0 - 1	1.2 - 2.2	120 - 145
1 - 7	1.0 - 1.2	100 - 120
7 - 19	0.7 - 1.4	80 - 110
> 19	0.5 - 1.0	35 - 65

Adaptado de Pintos et al, 1997³⁴.

entre outras opções, de modo a mascarar o seu sabor desagradável²¹.

Paralelamente, e de acordo com o referido anteriormente, na citrulinemia e acidúria argininosuccínica, a arginina pode ser dada em quantidades superiores¹ às usadas nos défices em OTC e CPS^{1,9}. Nestes últimos, em alternativa à arginina, pode ser administrada citrulina⁹.

Para o tratamento de emergência da hiperamoniemia, antes do diagnóstico, alguns centros recomendam a administração de 300 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ de arginina e 200 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ de carnitina, podendo ambos ser dados via oral ou intravenosa^{1,9}. No que respeita à citrulina, esta não está disponível para administração intravenosa²⁶. O recurso aos métodos dialíticos (hemodiálise, diálise peritoneal, hemodiafiltração ou hemofiltração) constituirá a melhor estratégia para rapidamente baixar a amónia^{5,45-47}, dependendo a escolha muito da experiência do centro de tratamento⁴⁸⁻⁵⁰. O recurso a esta estratégia deve ser ponderado se a amónia plasmática superar 400 M ou se não baixar nas primeiras quatro horas do tratamento médico e farmacológico⁹.

Com a amónia plasmática inferior a 100 M, pode iniciar-se a reintrodução da proteína natural com recurso ao leite materno e/ou leite/fórmula adaptada²¹. A quantidade diária inicial pode rondar 0.25 a 0.5 g.kg⁻¹, com progressão gradual de acordo com a idade²¹. Em alternativa poder-se-á calcular o total desejado do aporte de proteína, iniciando com 25 a 50% desta quantidade²⁶. O aporte energético adequado será essencial para garantir o anabolismo^{21,26}, perceptível sempre que se

Quadro V – Recomendações nutricionais para crianças com doenças do ciclo da ureia.

Doença	Proteína natural (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Mistura de aminoácidos (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Fenilbutirato de sódio (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Arginina (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Citrulina (g.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)
Déf. CPS	0.7	0.7	0.45 - 0.60	-	0.17
Déf. OTC	0.7	0.7	0.45 - 0.60	-	0.17
Déf. ASS	1.5 - 2.0	-	0.45 - 0.60	0.4 - 0.7	-
Déf. ASL	1.5 - 2.0	-	0.45 - 0.60	0.4 - 0.7	-
Déf. Arginase	0.7	0.7	0.30 - 0.60	-	-

Adaptado de Berry e Steiner, 2001¹¹.

NAGS - Sintase do N-acetilglutamato; CPS - Sintetase do carbamoilfosfato; OTC - Transcarbamilase da ornitina; ASS - Sintetase do argininossuccinato;

AL - Liase do argininossuccinato; ARG - Arginase.

verifique, por exemplo, no recém-nascido, um aumento de peso diário de 15 a 30 g^{26,51}.

Recentemente, foi proposta a realização de um teste com a administração oral de carbamilglutamato (CBG) numa dose única de 200 mg.kg⁻¹, sem modificação da ingestão proteica. Durante a realização do teste, todas as outras medidas terapêuticas deverão estar prontamente disponíveis em caso de deterioração clínica do doente. A monitorização da amónia deverá ser feita a cada duas horas durante seis horas. Caso os valores de amónia normalizem, o doente será tratado com 200 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ de CBG repartido em três doses, sendo posteriormente ajustado em função da evolução bioquímica. Se a amónia diminuir significativamente embora sem normalização, o CBG será administrado na quantidade de 200 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ durante dois dias, possivelmente em combinação com outras terapêuticas⁵². Caso não se registre claramente um benefício, o CBG deverá ser suspenso, sendo usadas as medidas terapêuticas convencionais.

Tratamento a longo prazo

O tratamento a longo prazo visa otimizar o crescimento e desenvolvimento, controlando as concentrações plasmáticas da amónia e prevenindo as deficiências nutricionais²⁶. Nesta fase, o tratamento assenta no plano alimentar e na terapêutica medicamentosa específica¹¹. O plano alimentar consiste numa dieta hipoproteica e suplementada em aminoácidos. Em paralelo são igualmente administradas as drogas de excreção da amónia¹¹. Genericamente, a prescrição do plano alimentar de acordo com as recomendações descritas anteriormente^{6,2}, impõe frequentemente a escolha de alimentos com proteína de baixo valor biológico. Este aspecto poderá colocar em risco o aporte de um ou mais aminoácidos essenciais, com prejuízos notórios para a síntese proteica²¹. É neste sentido que se entende a importância da mistura de aminoácidos nestes doentes. De notar que as recomendações para a prescrição da

mistura são em g de aminoácidos por kg de peso e por dia, e não em g de pó de mistura.

Após estabilização metabólica, a introdução do aporte proteico poderá ser feita através do leite materno ou leite/fórmula adaptada. No caso de um recém-nascido, o leite materno, pelas vantagens conhecidas, terá sempre preferência, embora o seu uso de rotina esteja pouco descrito na literatura²¹. A diversificação alimentar é realizada de acordo com as regras gerais adoptadas em nutrição pediátrica, excepto para os alimentos muito ricos em proteína, que devem ser considerados proibidos. Nesta fase é introduzido o conceito de "parte de proteína", a qual é utilizada para os alimentos permitidos. Uma parte de proteína corresponde ao peso do alimento que fornece 1g de proteína natural. Com a utilização da tabela de partes há mais facilidade de escolha e de troca entre alimentos, impedindo a monotonia e mantendo o aporte proteico aferido dentro de certos limites. A introdução gradual de alimentos hipoproteicos especiais [comparticipados a 100% pelo Ministério da Saúde, despachos N.º 14319/2005 (2ª série) de 29 de Junho de 2005 e 4326/2008 (2ª série de 19 de Fevereiro de 2008)] facilitará ainda mais o cumprimento do plano alimentar, bem como a concretização das necessidades energéticas. Estes alimentos ganham uma importância acrescida nestes doentes, na medida em que, frequentemente, o valor energético conferido pelas dietas hipoproteicas é insuficiente para garantir o crescimento e, acima de tudo, para impedir o catabolismo endógeno. Em todo o caso, parece-nos importante reforçar a ideia de que, com a diversificação alimentar, não se deve retirar por completo o leite ou fórmula adaptada que o doente vinha tomando. Deste modo, ficará garantido algum aporte de proteína de alto valor biológico, com benefícios em termos de síntese proteica e de impacto no estado nutricional. A importância dos alimentos hipoproteicos especiais já foi realçada. No entanto, não devem ser ingeridos em quantidades exageradas sob pena de favorecimento de sobrecarga ponderal ou obesidade, implicando também a

revisão da terapêutica farmacológica, a qual é prescrita por kg de peso corporal²⁶.

As restrições alimentares podem suscitar a necessidade de suplementação vitamínica ou mineral, devendo esta ser devidamente monitorizada⁵³. De referir que a mistura de aminoácidos permite algum aporte destes micronutrientes, o que confere vantagem aos doentes que a tomem²⁶. A suplementação em ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa poderá ser equacionada de modo a corrigir os níveis potencialmente baixos encontrados a nível plasmático e na membrana do eritrócito^{21,54,55}.

Por outro lado, as vias de excreção do azoto terão uma importância primordial no seguimento a longo prazo. O benzoato de sódio e o fenilbutirato de sódio tendem a melhorar a tolerância destes doentes à proteína. O benzoato de sódio é dado normalmente na quantidade de 250 mg.kg⁻¹.dia⁻¹, embora nas fases agudas possa, como já referido, ser necessário chegar a 500 mg.kg⁻¹.dia⁻¹. Como efeitos laterais, podem surgir náuseas, vómitos e irritabilidade¹. O fenilbutirato de sódio é normalmente administrado na quantidade de 250 mg.kg⁻¹.dia⁻¹, embora possam ser necessários 650 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ para melhorar o controlo metabólico^{1,38}. No entanto, este fármaco pode provocar uma redução das concentrações plasmáticas de aminoácidos ramificados, mesmo mantendo um aporte proteico adequado, pelo que, a monitorização destes aminoácidos deve ser feita regularmente, dada a sua importância no anabolismo^{26,53,56}.

Convém aqui fazer uma chamada de atenção para a sintonia que deverá existir entre o médico e o nutricionista, no sentido de conjugar o plano alimentar com a toma dos fármacos abordados anteriormente. Assim, será importante dividir o total da ingestão proteica em várias refeições diárias, do mesmo modo como habitualmente se faz com a terapêutica farmacológica²⁶. Excepto nos doentes com défice em ARG^{1,35}, a suplementação de arginina é fundamental de modo a manter as concentrações plasmáticas entre 50 e 200 mol/L¹. Nos défices em OTC e CPS, 50 a 150 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ de arginina parecem ser suficientes¹. Nos défices em ASL e ASS, a toma de arginina pode subir para 400 a 700 mg.kg⁻¹.dia⁻¹ dividido em 3 a 4 tomas²⁶; na ASL as doses elevadas parecem ter efeitos tóxicos significativos, pelo que se recomendam doses mais moderadas. Nas formas graves dos défices em OTC e CPS, e como já referido, a citrulina pode ser utilizada em vez da arginina, na dose de 170 mg.kg⁻¹.dia⁻¹. O citrato pode ser usado na acidúria argininossuccínica, como fonte de intermediários do ciclo de Krebs, parecendo atenuar a subida pós-prandial da amónia^{1,57}. Nos doentes com deficiência em NAGS, a administração de N-carbamilglutamato, na dose de 100 a 300 mg.kg⁻¹.dia⁻¹, pode constituir uma ajuda importante para o seu tratamento^{1,58}. O uso de anticonvulsivantes tem de ser muito bem ponderado nas DCU. Assim, como exemplo, refere-se o uso de valproato de sódio, que pode conduzir a uma descompensação fatal, particularmente nos doentes com défice em OTC^{1,59}.

Relativamente à carnitina plasmática convém referir que a sua deficiência em doentes tratados é rara devendo ser suplementada se necessário.

Muitos doentes com DCU podem ser controlados com recurso à dieta hipoproteica complementada com a exploração, por

via farmacológica, das vias de excreção alternativas de azoto. No entanto, noutros doentes tal não é atingível, sendo então necessário considerar o transplante hepático como uma alternativa, embora nunca perdendo de vista as questões relacionadas com a criteriosa selecção dos doentes bem como com as complicações próprias do transplante em si⁶⁰.

Não devemos esquecer que, durante as intercorrências infecciosas, o catabolismo proteico poderá causar uma rápida acumulação de amónia e glutamina. Nestas circunstâncias, deverá ser implementado um regime de emergência que consistirá fundamentalmente na suspensão temporária da ingestão proteica, associada à administração a cada duas horas de soluções de polímeros de glicose. Os pais deverão ter na sua posse um esquema escrito relativo à dieta de emergência, de modo a que esta possa ser implementada o mais rapidamente possível²⁶. Paralelamente, deverão manter-se as doses de benzoato e fenilbutirato de que falamos antes, bem como, não esquecer a administração da arginina. Logo que o quadro clínico melhore, deverá introduzir-se cautelosamente o aporte proteico.

Monitorização do tratamento

A monitorização clínica e bioquímica destes doentes é fundamental¹¹. A avaliação clínica deve envolver os parâmetros de crescimento, peso, estatura, perímetro cefálico, avaliação neurológica e de desenvolvimento¹¹. O crescimento terá uma relação estreita com o controlo metabólico, sendo mais difícil manter este último em níveis aceitáveis, sempre que estivermos perante velocidades de crescimento baixas, como as verificadas após a puberdade⁶¹. Neste contexto, a instabilidade do controlo metabólico resulta do menor uso do azoto para finalidades plásticas, necessitando o tratamento de ser revisito²¹. Por outro lado, e dado o grau por vezes severo das restrições alimentares e o carácter sintético do aporte proteico, é igualmente fundamental prestar sempre atenção à aparência do cabelo, pele e unhas, relacionando-os com os indicadores bioquímicos de que falaremos em seguida.

A avaliação bioquímica deve incluir obrigatoriamente o doseamento da amónia plasmática^{1,21}, com uma periodicidade semanal até aos 3 meses; quinzenal até aos 6 meses; mensal até ao ano de vida e trimestral após essa idade e de acordo com o controlo metabólico³⁴. Para além da amónia, será fundamental determinar os aminoácidos plasmáticos^{21,26,30} (particularmente as concentrações de glutamina, arginina, alanina, glicina e de aminoácidos essenciais^{1,21,26}), o ácido orótico urinário, o hematócrito, a hemoglobina, as proteínas totais, a albumina e as globulinas plasmáticas^{26,28,30,33}, a prealbumina^{26,30,33}, a proteína transportadora do retinol²⁸, a carnitina plasmática livre³⁴, o ionograma³⁴, o equilíbrio ácido-base³⁴, o cálcio e fósforo³⁴, o magnésio³⁴, a glicose³⁴, a ureia e creatinina³⁴, o ácido úrico³⁴, o colesterol³⁴, a vitamina B12 (ou metilmalonato urinário)¹¹, o zinco, cobre e selénio^{30,34}, os ácidos gordos essenciais³⁴, o ferro¹¹, a transferrina e a ferritina³⁰. Também farão parte a análise à urina¹¹ e os testes de função hepática^{18,34}. A monitorização da adequação proteica, por avaliação plasmática dos aminoácidos essenciais, albumina e prealbumina, deverá ser feita a cada 4-6 meses, aumentando a

periodicidade nas fases de crescimento ou de doença aguda²⁶. No que respeita aos dados bioquímicos, será importante:

- manter a amónia plasmática inferior a 80 M^{1,62}, ou mesmo ser mais exigente, definindo como limite 40 ou 50 M²⁸;
- manter a glutamina plasmática inferior a 800-1000 mol/L^{1,62};
- assegurar níveis plasmáticos normais de alanina e glicina;
- evitar ao máximo concentrações plasmáticas de isoleucina inferiores a 25 M;
- manter a arginina plasmática entre 50 e 200 mol/L³⁰, embora valores inferiores a 90 mol/L possam não ser ideais para alguns doentes⁵³;
- evitar valores inferiores ao normal de aminoácidos essenciais; manter isoleucina superior a 25 M;
- tentar manter a excreção urinária de ácido orótico < 3 mol/mmol de creatinina;
- manter a albumina normal;
- monitorizar a prealbumina para detectar deficiência proteica¹¹.

Relativamente ao momento de realizar as colheitas, convém ter em conta que as concentrações de aminoácidos plasmáticos diminuem lentamente até às três horas e meia após a última refeição⁵³. É também importante ter em conta o horário de realização das colheitas e o das tomas dos suplementos de arginina, citrulina⁵³ ou de fármacos²¹, de modo a que o controlo seja feito preferencialmente nas mesmas condições. De outro modo, os resultados analíticos, para efeitos de alteração da medicação e da dieta, serão de pouco valor⁵³. Por outro lado, nem só a ingestão fará alterar os resultados. Como exemplo, podemos citar o facto da elevação da glutamina e da amónia nem sempre ficarem a dever-se apenas a excesso de aporte proteico, podendo ser o resultado de catabolismo crónico. Este facto reforça a importância de uma monitorização suficientemente abrangente²¹.

Em jeito de resumo, o balanço azotado nestes doentes constituirá um desafio formidável para o clínico. Como referido antes, a restrição proteica demasiado severa, em resultado do receio de desencadear uma crise de hiperamoniemia, pode conduzir a insuficiência proteica perceptível por alterações nos indicadores bioquímicos e clínicos, entre eles o crescimento²⁶. Em complemento, salienta-se o interesse da avaliação da composição corporal, por bioimpedância eléctrica tetrapolar⁶³, que será igualmente útil para monitorizar a evolução destes doentes, respeitando-se as condições da preparação e realização do exame⁶⁴. O ângulo de fase é um dos parâmetros indicadores do estado nutricional ao qual dedicamos maior atenção, sendo de esperar uma evolução favorável com o crescimento⁶⁵.

Conclusão

As DCU constituem um grupo de anomalias metabólicas graves com impacto clínico severo. O objectivo primordial na prevenção das sequelas destas doenças é o controlo rigoroso da amoniemia. Para os doentes diagnosticados precocemente, a implementação imediata do tratamento surgirá como uma esperança para um prognóstico mais animador. Nos doentes diagnosticados em resultado de uma crise de hiperamoniemia, o tratamento na fase aguda terá como missão rapidamente reverter o quadro clínico do doente, de modo a evitar o mais

possível o atingimento neurológico. O tratamento nutricional deverá ser sempre balanceado com o tratamento farmacológico, o qual é fundamental no tratamento destes doentes. De não somenos importância são as medidas de depuração, quando os valores de amónia plasmática são muito elevados. Uma vez que será fulcral que as recomendações sejam devidamente individualizadas ao caso clínico em questão, é fundamental o seguimento destes doentes por equipas multidisciplinares devidamente experimentadas na área. Futuramente será essencial a elaboração de recomendações de tratamento baseadas na evidência e não apenas na experiência clínica dos diversos centros de tratamento.

Referências

- 1 - Leonard JV. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases*. 4th ed. Heidelberg: Springer; 2006. 263-72.
- 2 - Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev* 2007; 56:183-97.
- 3 - Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:407-14.
- 4 - Thoene JG. Treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1999; 134:255-6.
- 5 - Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.
- 6 - Haberle J, Gorg B, Rutsch F, Schmidt E, Toutain A, Benoist JF, et al. Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005; 353:1926-33.
- 7 - Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1:S20-6.
- 8 - Hachisu M, Oda Y, Goto M, Kobayashi K, Saheki T, Ohura T, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 2005; 164:109-10.
- 9 - Leonard JV, Morris AA. Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7:27-35.
- 10 - Gordon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7:115-21.
- 11 - Berry GT, Steiner RD. Long-term management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S56-60; discussion S-1.
- 12 - Grunewald S, Fairbanks L, Genet S, Cranston T, Husing J, Leonard JV, et al. How reliable is the allopurinol load in detecting carriers for ornithine transcarbamylase deficiency? *J Inherit Metab Dis* 2004; 27:179-86.
- 13 - Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1:S58-62.
- 14 - Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S6-10.
- 15 - Brusilow SW, Horwich AL. Urea Cycle Enzymes. In: Scriver CR, Sly WS, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. 1909-63.
- 16 - Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:865-79.
- 17 - Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S30-9.
- 18 - Steiner RD, Cederbaum SD. Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S21-9.
- 19 - Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol* 2002; 67:259-79.
- 20 - Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL, 2nd, McGrann P, Dyck PJ,

- Lucchinetti CF, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol* 2007; 64:126-8.
- 21 - MacDonald A, Dixon M, White F. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidemias and Urea Cycle Defects. In: Shaw V, Lawson M, editors. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3rd ed. Singapore: Blackwell Publishing; 2007. 309-89.
 - 22 - Prasad AN, Breen JC, Ampola MG, Rosman NP. Argininemia: a treatable genetic cause of progressive spastic diplegia simulating cerebral palsy: case reports and literature review. *J Child Neurol* 1997; 12:301-9.
 - 23 - Lambert MA, Marescau B, Desjardins M, Laberge M, Dhondt JL, Dallaire L, et al. Hyperargininemia: intellectual and motor improvement related to changes in biochemical data. *J Pediatr* 1991; 118:420-4.
 - 24 - Crombez EA, Cederbaum SD. Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005; 84:243-51.
 - 25 - Dimmock D, Maranda B, Dionisi-Vici C, Wang J, Kleppe S, Fiermonte G, et al. Citrin deficiency, a perplexing global disorder. *Mol Genet Metab* 2009; 96:44-9.
 - 26 - Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:880-7.
 - 27 - Nicolaides P, Liebsch D, Dale N, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002; 86:54-6.
 - 28 - Elsas LJ, Acosta PB. Nutritional Support of Inherited Metabolic Disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 1003-56.
 - 29 - Young VR, El-Khoury AE, Raguso CA, Forslund AH, Hambraeus L. Rates of urea production and hydrolysis and leucine oxidation change linearly over widely varying protein intakes in healthy adults. *J Nutr* 2000; 130:761-6.
 - 30 - Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S40-4;discussion S4-5.
 - 31 - Saheki T, Kobayashi K, Terashi M, Ohura T, Yanagawa Y, Okano Y, et al. Reduced carbohydrate intake in citrin-deficient subjects. *J Inher Metab Dis* 2008; 31:386-94.
 - 32 - Dimmock D, Kobayashi K, Iijima M, Tabata A, Wong LJ, Saheki T, et al. Citrin deficiency: a novel cause of failure to thrive that responds to a high-protein, low-carbohydrate diet. *Pediatrics* 2007; 119:e773-7.
 - 33 - Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S1-5.
 - 34 - Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; S89:1-8.
 - 35 - Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest* 1984; 74:2144-8.
 - 36 - Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 1992; 67:1387-91.
 - 37 - Leonard JV, Ward Platt MP, Morris AA. Hypothesis: proposals for the management of a neonate at risk of hyperammonaemia due to a urea cycle disorder. *Eur J Pediatr* 2008; 167:305-9.
 - 38 - Brusilow SW. Phenylacetylglutamine may replace urea as a vehicle for waste nitrogen excretion. *Pediatr Res* 1991; 29:147-50.
 - 39 - Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007; 356:2282-92.
 - 40 - Batshaw ML. Sodium benzoate and arginine: alternative pathway therapy in inborn errors of urea synthesis. *Prog Clin Biol Res* 1983; 127:69-83.
 - 41 - Green TP, Marchessault RP, Freese DK. Disposition of sodium benzoate in newborn infants with hyperammonemia. *J Pediatr* 1983;102:785-90.
 - 42 - Brusilow SW, Valle DL, Batshaw M. New pathways of nitrogen excretion in inborn errors of urea synthesis. *Lancet* 1979; 2:452-4.
 - 43 - Batshaw ML, Brusilow SW. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J Pediatr* 1980; 97:893-900.
 - 44 - Kasumov T, Brunengraber LL, Comte B, Puchowicz MA, Jobbins K, Thomas K, et al. New secondary metabolites of phenylbutyrate in humans and rats. *Drug Metab Dispos* 2004; 32:10-9.
 - 45 - Batshaw ML, Monahan PS. Treatment of urea cycle disorders. *Enzyme* 1987; 38:242-50.
 - 46 - Summar M, Pietsch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr* 1996; 128:379-82.
 - 47 - Tuchman M, Mauer SM, Holzkecht RA, Summar ML, Vnencak-Jones CL. Prospective versus clinical diagnosis and therapy of acute neonatal hyperammonaemia in two sisters with carbamyl phosphate synthetase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1992; 15:269-77.
 - 48 - 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.
 - 49 - Jouvett P, Jugie M, Rabier D, Desgres J, Hubert P, Saudubray JM, et al. 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.
 - 50 - Pela I, Seracini D, Donati MA, Lavoratti G, Pasquini E, Materassi M. Peritoneal dialysis in neonates with inborn errors of metabolism: is it really out of date? *Pediatr Nephrol* 2008; 23:163-8.
 - 51 - Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1169-75.
 - 52 - Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Haberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: the N-carbamoyl-L-glutamic acid test. *J Pediatr* 2005; 147:260-2.
 - 53 - Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1:S86-91.
 - 54 - Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink JA, Bakker HD, de Klerk HB, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab* 2006; 88:159-65.
 - 55 - Sanjurjo P, Ruiz JJ, Montejo M. Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet: effect on polyunsaturated fatty acids. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:783-9.
 - 56 - Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1:S79-85.
 - 57 - lafolla AK, Gale DS, Roe CR. Citrate therapy in argininosuccinate lyase deficiency. *J Pediatr* 1990; 117:102-5.
 - 58 - Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K. N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency: diagnosis, clinical observations and treatment. *Adv Exp Med Biol* 1982; 153:39-45.
 - 59 - Tripp JH, Hargreaves T, Anthony PP, Searle JF, Miller P, Leonard JV, et al. Sodium valproate and ornithine carbamyl transferase deficiency. *Lancet* 1981; 1:1165-6.
 - 60 - Leonard JV, McKiernan PJ. The role of liver transplantation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81 Suppl 1:S74-8.
 - 61 - Bachmann C. Ornithine carbamoyl transferase deficiency: findings, models and problems. *J Inher Metab Dis* 1992; 15:578-91.
 - 62 - Maestri NE, McGowan KD, Brusilow SW. Plasma glutamine concentration: a guide in the management of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1992; 121:259-61.
 - 63 - Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23:1226-43.
 - 64 - Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23:1430-53.
 - 65 - Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg* 2000; 35:1035-9.