

DOENÇA DA DEFICIÊNCIA DE ORNITINA CARBAMOILTRANSFERASE: RELATO DE CASO INFANTIL

ORNITHINE CARBAMOYLTRANSFERASE DEFICIENCY DISEASE: CHILD CASE REPORT

LAYONNE DE SOUSA **CARVALHO**. Mestre em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição. Teresina-PI.

Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, Bloco 13 Bairro Ininga, CEP 64049-550, Teresina-PI. E-mail: layonnesc@hotmail.com

RESUMO

A deficiência da Ornitina Carbamoiltransferase (OTC) é uma doença genética, rara e grave do ciclo da ureia, que compromete a excreção de amônia, provocando toxicidade ao organismo. O objetivo desse artigo é revelar implicações da deficiência de OTC e as condutas terapêuticas instituídas no caso estudado. Trata-se de relato de caso de uma criança em fase escolar, com nove anos de idade, sexo masculino, diagnosticada com deficiência de OTC na forma leve, assistida em um centro de educação especial de Teresina, Piauí. As informações foram coletadas em entrevista com responsável pelo escolar; pesquisa em prontuário; revisão da literatura. A criança possui retardo mental com comprometimento psicomotor, sendo acompanhada por equipe de saúde multiprofissional. A criança apresenta baixa estatura para a idade. Ao analisar o consumo alimentar, foi possível identificar inadequações na ingestão energética, de proteínas e micronutrientes. O tratamento farmacológico inclui Cloridrato De Metilfenidato e Fenobarbital, suplementações com L-carnitina, arginina e triglicerídeos-cadeia média. Exames bioquímicos atuais comprovaram colesterol total elevado e hemoglobina reduzida. O estado de saúde desse paciente requer continuidade do tratamento medicamentoso, complementado pelas outras terapias já instituídas, a fim de evitar intercorrências inerentes à patologia. O prognóstico dessa deficiência depende diretamente de rapidez diagnóstica e terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Relatos de Casos. Ornitina Carbamoiltransferase. Distúrbios Congênitos do Ciclo da Ureia. Hiperamonemia.

ABSTRACT

The Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency (OCD) is a rare and serious genetic disease of the urea cycle, which compromises the excretion of ammonia, causing toxicity to the body. The aim of this article is to reveal the implications of OCD deficiency and the instituted therapies in the studied case. This is a case report of a male, nine years old, school phase child, diagnosed with OCD deficiency in mild form, assisted in a center for special education in Teresina, Piauí. The information was collected in an interview with the person in charge of the child; medical records; literature review. The child has mental retardation with psychomotor impairment, being accompanied by multiprofessional health team. The child presents short stature for the age. When analyzing food consumption, it was possible to identify inadequacies in energy, protein and micronutrients

intake. Pharmacological treatment includes Methylphenidate Hydrochloride and Phenobarbital, supplements with L-carnitine, arginine and medium chain triglycerides. Current biochemical tests showed elevated total cholesterol and reduced hemoglobin. The health condition of this patient requires continuity of drug treatment, complemented by other therapies already instituted, in order to avoid complications inherent to the pathology. The prognosis of this deficiency depends directly on the diagnostic and therapeutic speed.

KEYWORDS: Case Reports. Ornithine Carbamoyltransferase. Urea Cycle Disorders Inborn. Hyperammonemia.

INTRODUÇÃO

O ciclo da ureia é uma via metabólica que elimina o excesso endógeno e exógeno de nitrogênio produzido pelo corpo. Tal ciclo é formado por seis enzimas distintas, sendo que três são encontrados na matriz mitocondrial sintase: N-Acetilglutamato (NAGS), Sintetase Carbamoilfosfatase (CPS), Ornitina Carbamoiltransferase (OTC) e as outras três localizam-se no citosol: Sintetase Argininosuccinato (ASS), Liase Argininosuccinato (ASL), Arginase. Observa-se frequentemente que a deficiência de OTC é o mais comum distúrbio do ciclo da uréia (NASSOGNE et al., 2005).

Na deficiência da Ornitina Carbamoiltransferase, ou Ornitina Transcarbamilase (OTC), a função prejudicada do ciclo da ureia resulta no acúmulo de níveis tóxicos de amônia no sangue e cérebro, sendo os indivíduos mais gravemente afetados no início da vida (SMITH et al., 2013). A hiperamonemia ocorre quando o valor de amônia plasmática é maior que 150 mmol/L, e maior que 80 mmol/L no período neonatal. Os pacientes apresentam dificuldades alimentares, vômitos, letargia, irritabilidade, taquipnéia, crises convulsivas, e alterações no comportamento (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008).

Além do controle da hiperamonemia como principal objetivo do tratamento, a maioria dos pacientes com essa doença, especialmente as crianças gravemente afetadas, faz-se necessário uma dieta com restrição de proteínas na dieta. Já os pacientes nos quais os sintomas não são controlados por essa restrição de proteica, estes costumam receber fenilbutirato de sódio, usado no tratamento medicamentoso dessa doença (SMITH et al., 2013).

Diante das complicações que podem decorrer da patologia, a identificação precoce desta doença é de extrema importância, pois o prognóstico está diretamente relacionado com a rapidez do diagnóstico e do tratamento. Entretanto o errôneo diagnóstico pode retardar a instituição terapêutica adequada (ULHÔA; BARRETT, 1999).

Tendo em vista a complexidade do manejo de pacientes com doenças do ciclo da ureia, esse trabalho tem por objetivo relatar de caso de uma criança portadora da deficiência da OTC, através da análise de dados antropométricos, bioquímicos, clínicos, e nutricionais expondo as principais intercorrências decorrentes desta patologia e propondo orientações gerais para melhoria do estado de saúde deste paciente.

RELATO DE CASO

O estudo foi realizado em um centro de referência em educação especial, em Teresina, Piauí, Brasil, no mês de maio de 2016. Trata-se de um relato de caso de uma criança portadora da doença da deficiência da enzima Ornitina Carbamoiltransferase.

As informações pertinentes ao estudo foram obtidas através do preenchimento de um formulário de coleta de dados durante uma entrevista com o responsável pela criança; ainda anamnese, exame físico, avaliação antropométrica do indivíduo e análise de exames bioquímicos. Também foram disponibilizadas as informações contidas na caderneta de saúde da criança, bem como a permissão para a utilização dos dados foi obtida através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo responsável pelo escolar, como previsto na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Paciente de iniciais T. M. W. B, sexo masculino, nove anos, escolar diagnosticado com Distúrbio Congênito do Ciclo da Ureia (deficiência da enzima OTC) após 1 ano e meio de seu nascimento. Atualmente encontra-se com matrícula ativa no segundo ano do ensino fundamental.

Durante a gestação da criança, a mãe fez acompanhamento pré-natal, sendo no total 6 consultas, que é o mínimo preconizado pelo Ministério da Saúde. O parto foi normal, e o recém-nascido obteve peso ao nascer de 3400g, comprimento de 51cm e perímetro cefálico de 33,5cm. O valor para Apgar foi 10, e o Teste do Pezinho apresentou resultado normal.

O paciente foi amamentado exclusivamente até os 6 meses, entretanto frequentemente vomitava após as mamadas durante os primeiros meses. Iniciou a alimentação complementar após os 6 meses, com a introdução de frutas raspadas, sopas de frango ou carne bovina, arroz e verduras. Aos 2 anos iniciou a alimentação normal da família.

A criança foi internada a primeira vez em Teresina quando tinha 6 meses de idade por apresentar vômitos e perda de consciência. Nesta primeira internação foi diagnosticada erroneamente com meningite. Após receber alta foi prescrito medicamentos específicos para esta patologia.

Em menos de 1 mês, o indivíduo apresentou novamente vômitos, crises convulsivas, chegando a ficar em coma, ficando internado por 2 meses e meio. Ao estabilizar o quadro, a criança retornou para casa com remédios controlados para a queixa dos sintomas, associados a uma dieta hipoproteica.

Após 1 ano e meio foi diagnosticado a deficiência de OTC em Porto Alegre, por um geneticista, após ter sido liberada dieta normal com proteínas de origem animal, fazendo com que a criança apresentasse os sintomas novamente, e confirmasse assim o diagnóstico de deficiência da OTC.

É importante destacar que um falecido tio da mãe da criança apresentou erro inato do metabolismo, entretanto não se sabe identificar o tipo.

O diagnóstico atual consiste em deficiência da enzima OTC, condição que exige tratamento multiprofissional por tratar-se de uma patologia complexa. O paciente faz acompanhamento com fonoaudiólogo, psicólogo, psicopedagogo, e participa de musicoterapia e educação física semanalmente; entretanto, a criança encontra-se sem acompanhamento nutricional.

Atualmente, o caso é acompanhado por neurologista, que além de prescrever medicamentos específicos para o caso, orientou a eliminação completa da proteína de origem animal da dieta.

O indivíduo faz uso dos seguintes medicamentos: Cloridrato de Metilfenidato (Ritalina[®]), Fenobarbital (Gardenal[®]), L-carnitina 2 a 3 vezes/dia (15mL), Arginina 2 a 3 vezes/dia (2mL), e Benzoato de sódio 2 a 3 vezes/dia (7,5mL).

Através da análise da ingestão habitual da criança, por meio de Recordário Alimentar de 24 horas e análise pelo software *Dietwin*, foi possível verificar uma dieta hipocalórica, hipoproteica, e pobre em micronutrientes, tais como: zinco, cálcio, selênio, e vitamina D; e excesso em vitamina A, ferro e cobre (Tabelas 1 e 2). Constatou-se que a alimentação é pouco variada, com proteínas de baixo valor biológico, pois a criança não ingere leite e derivados e outros produtos de origem animal. Ainda, há o consumo de produtos industrializados com substâncias artificiais.

Tabela 1- Análise do conteúdo energético e dos macronutrientes da dieta habitual da criança portadora da deficiência de OTC. Teresina – PI, 2016.

	Carboidratos	Lipídios	Proteína	Fibras	Total
Gramas	198,1	44,7	27,0	28,0	297,8
Energia (Kcal)	792,4	402,7	107,9	-	1303,0
% Consumo	61	31	8	-	100
%Adequação	58,7	62,6	72	-	60,7

Fonte: o autor.

Tabela 2- Análise do conteúdo de micronutrientes da dieta habitual da criança portadora da deficiência de OTC. Teresina – PI, 2016.

	Vit. A (RE)	Ca (mg)	Zn (mg)	Fe (mg)	Cu (mg)	Se (mcg)	Vit. D (UI)
Quantidade	1301,3	200,5	4,2	9,6	1,3	29,3	18,0
Recomendação	699	1300	8	8	0,7	40	400
% Adequação	186,16	15,42	53,01	120,21	180,91	73,26	4,5

Vit. A: Vitamina A; Ca: Cálcio; Zn: Zinco; Fe: Ferro; Cu: Cobre; Se: Selênio; Vit. D: Vitamina D.

Fonte: o autor.

Em relação ao exame físico, o indivíduo apresentava-se normocorado, afebril, eupnéico, orientado, consciente, ativo, sem sinais de desidratação, e em bom estado geral. Entretanto, foi relatado que a criança apresenta quadros frequentes de diarreia e constipação.

No exame antropométrico a criança obteve 26,8Kg de peso, 1,23m de altura e IMC de 17,7Kg/m². Essas variáveis foram avaliadas através das classificações de percentil para o peso por idade, estatura por idade e IMC por idade, de acordo com os gráficos da Organização Mundial da Saúde, como orienta o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (BRASIL, 2011). Segundo esses dados antropométricos, pôde-se verificar que o paciente apresenta estado nutricional eutrófico de acordo com o IMC e o peso para a idade, no entanto sua estatura é considerada baixa para a sua idade.

Foram solicitados exames de laboratório complementares para auxílio no diagnóstico nutricional. Pôde-se constatar que a maioria dos resultados dos exames bioquímicos tiveram valores normais, com exceção do colesterol total e

hemoglobina, que tiveram valores elevados (158 mg/dL) e reduzidos (12,7 g/dL), respectivamente.

DISCUSSÃO

A deficiência da enzima Ornitina Carbamoiltransferase é a mais comum dos defeitos do ciclo da ureia. É uma patologia associada ao cromossomo X decorrente de mutação genética, e acomete o sexo masculino de forma grave, com desenvolvimento de encefalopatia aguda e crise metabólica. O diagnóstico entre o sexo masculino geralmente ocorre durante o período neonatal ou no início da infância; já em mulheres comumente pode ocorrer o diagnóstico tardio já na fase adulta (SAMUEL et al., 2013).

A deficiência dessa enzima afeta o funcionamento do ciclo da ureia, elevando-se a amônia no sangue, juntamente com glutamina e alanina e redução da citrulina plasmática (HERRAIZ GASTESI et al., 2015). O aumento da glutamina e da amônia na circulação sanguínea tem sido reportados como biomarcadores no resultado neurocognitivo dessa patologia, sendo que cada uma dessas substâncias afeta o cérebro diferentemente (BATSHAW et al., 2014). A hiperamonemia é causa frequente de encefalopatia e dano cerebral irreversível em indivíduos portadores da deficiência da OTC (MACHADO; FONSECA; JUKEMURA, 2013).

Essa patologia pode ser diagnosticada através da mensuração da atividade enzimática da Ornitina Carbamoiltransferase no fígado e no intestino, como também pela análise de mutação genética (BRASSIER et al., 2015). Seu prognóstico é fortemente associado ao grau da deficiência da enzima, idade, rapidez no diagnóstico e início do tratamento (HERRAIZ GASTESI et al., 2015). Não obstante, a apresentação neonatal da doença está associada à maior mortalidade quando comparada à apresentação tardia da patologia (BRASSIER et al., 2015).

Os sintomas iniciais predominantes incluem problemas gástricos e neurológicos, além de sintomas hepáticos em indivíduos com a patologia mais avançada (NASSOGNE et al., 2005). Ressalta-se que pacientes com esta enfermidade apresentam maior risco para disfunção hepática (BATSHAW et al., 2014).

Dessa forma, os objetivos principais do tratamento nutricional incluem a manutenção dos parâmetros bioquímicos normais, principalmente a amônia e a glutamina (ROCHA et al., 2011). A dieta deve ser hipoproteica, suplementada com aminoácidos, repondo também os nutrientes em falta, como vitaminas e minerais (SCAGLIA, 2010). É necessário supervisionar o aporte calórico, em vista de evitar o catabolismo, promover anabolismo e diminuir a descompensação e sintomas desagradáveis, para evitar a desnutrição (ROCHA et al., 2011).

A recomendação calórica para idade de 1 a 7 anos é 100 a 120 Kcal /Kg peso/ dia. Já para idade de 7 a 19 é recomendado 80 a 110 Kcal /Kg peso/dia (ROCHA et al., 2011). O consumo abaixo das recomendações de calorias pode comprometer o estado nutricional bem como o crescimento e desenvolvimento da criança, principalmente pela grande demanda calórica que esta idade requer para o crescimento (SCAGLIA, 2010).

A recomendação de proteínas deve ser baixa para diminuir a formação de amônia no corpo, e ao mesmo tempo deve ser suficiente para promover a

formação de tecidos e o funcionamento normal do metabolismo, e evitar o catabolismo e a desnutrição proteica (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008). Ressalta-se que a mensuração da amônia plasmática deve ser rotina no acompanhamento clínico desses pacientes, principalmente os que apresentam encefalopatia, independentemente da idade (BEN-ARI et al., 2010)

A ingestão de proteínas para crianças de 1 a 7 anos deve ser baixa, de 1,0 a 1,2 g/Kg peso/dia, sendo ainda mais baixa no final da infância (0,7 a 1,4 g/kg/dia), devendo priorizar o consumo de alimentos com proteína de baixo valor biológico. A suplementação de mistura de aminoácidos recomendada é de 0,7g/Kg peso/dia (ROCHA et al., 2011).

A mistura de aminoácidos, rica em aminoácidos de cadeia ramificada, é importante para assegurar uma ingestão adequada de aminoácidos essenciais e condicionalmente essenciais (ROCHA et al., 2011), e tem sido amplamente utilizada em vários países no intuito de promover o crescimento e desenvolvimento adequado; entretanto, ainda são necessários estudos que abordem a quantidade recomendada para cada faixa etária (ADAM et al., 2013).

Os pacientes portadores desta patologia necessitam uma dieta restrita em proteínas, porém a tolerância à proteína pode variar e depender de fatores tais como taxa de crescimento, idade e atividade enzimática residual. A terapia nutricional deve atingir os requerimentos necessários ao crescimento e desenvolvimento normal da criança (LEONARD; MORRIS, 2002), pois uma dieta baixa em proteína está associada à diminuição do crescimento linear (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008).

A diversificação alimentar deve ser estimulada, e não se deve retirar completamente o leite ou fórmula adaptada da dieta para poder garantir algum aporte de proteína de alto valor biológico, com benefícios em termos de síntese proteica e de impacto no estado nutricional. Os portadores da doença também poderão beneficiar-se da suplementação de citrulina (até 170 mg/Kg peso/dia), pois na composição desse aminoácido não essencial há menos um átomo de nitrogênio (ROCHA et al., 2011), podendo atuar no ciclo da ureia em prol da redução da hiperamonemia (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008).

É importante evitar a desidratação e a ingestão excessiva de líquidos. Em condições normais, o aporte hídrico deverá corresponder a 1 mL por Kcal (ROCHA et al., 2011). O monitoramento da ingestão de líquidos na fase aguda da doença deve ser mais efetivo, pois o excesso de líquidos juntamente com o sódio proveniente da terapia medicamentosa com quelantes de amônia pode contribuir para alterações osmolares e conseqüentemente, edema cerebral nesses indivíduos (PELLICER CORBÍ et al., 2014).

A criança apresenta deficiência de micronutrientes como o cálcio, zinco, selênio e vitamina D, e isso pode ser explicado pelo fato destes serem encontrados principalmente em fontes animais, como carnes, peixes, leites e derivados. A deficiência desses minerais, bem como da vitamina D, provocam retardo do crescimento, alterações ósseas, atrasos do desenvolvimento, e alterações na imunidade. O cálcio e a vitamina D são nutrientes de grande relevância na aquisição e manutenção da massa óssea, e promoção do crescimento (WEFFORT; LAMOUNIER, 2010).

A terapia medicamentosa desta patologia consiste basicamente no controle da hiperamonemia através do uso de benzoato de sódio, fenilbutirato e L-arginina, porque atuam em mecanismos alternativos na eliminação do nitrogênio proteico (BERGMANN et al., 2014; LEONARD; MORRIS, 2002). A

arginina não é considerada um aminoácido não essencial em indivíduos com deficiência na enzima OTC, pois sua síntese é prejudicada pelo comprometimento do ciclo da ureia. Desta forma, esses indivíduos geralmente necessitam de suplementação deste aminoácido para suprir a deficiência (LEONARD; MORRIS, 2002).

A terapia medicamentosa usando o fenilbutirato é efetiva por promover a redução do acúmulo de amônia no organismo, entretanto torna-se prejudicial pela depleção dos níveis plasmáticos de aminoácidos ramificados (BATSHAW et al., 2014), acarretando descompensação metabólica seguida de hiperamonemia e hiperglutaminemia, o que prejudica a síntese proteica e manutenção do balanço nitrogenado dentro da normalidade (ROCHA et al., 2011; SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008).

Diante do exposto, pode-se afirmar que o tratamento da deficiência da OTC a longo prazo inclui o tratamento medicamentoso, restrição proteica e implementação de dieta de emergência durante as fases agudas da doença, principalmente quando há infecções ou outras complicações que provocam o catabolismo muscular, e ocasionam mobilização de proteínas musculares. Nesse sentido, o objetivo do tratamento a longo prazo consiste na correção dos parâmetros bioquímicos do paciente, e ainda garantir o aporte nutricional adequado (LEONARD; MORRIS, 2002).

Em vista à complexidade do caso, é de fundamental importância o diagnóstico precoce da patologia, no intuito de viabilizar possíveis terapêuticas complementares, seja pela suplementação de determinadas vitaminas ou por modificações da dieta. Na maioria desses casos, o tratamento, se instituído precocemente, pode reverter o quadro clínico e promover um desenvolvimento adequado com sequelas mínimas ou mesmo ausentes (SCHWARTZ; SOUZA; GIUGLIANI, 2008).

É possível que haja uma estreita relação entre genética e fatores ambientais na deficiência da OTC que podem afetar o prognóstico desses pacientes, e o conhecimento aprofundados desses fatores é necessário para o melhor manejo terapêutico (CALDOVIC et al., 2015). Tendo em vista a complexidade do caso, a terapêutica envolve aspectos nutricionais, medicamentosos e terapias complementares para melhor evolução.

CONCLUSÃO

Diante das informações expostas, pode-se afirmar que a criança apresenta riscos nutricionais, bem como pode ter seu desenvolvimento físico, psicomotor e cognitivo prejudicado se não for tratada da maneira adequada. O paciente pediátrico apresentou-se eutrófico, porém com déficit de crescimento.

Destaca-se que a garantia dos requerimentos nutricionais pode ser prejudicada pela complexidade desta enfermidade, entretanto indivíduos socialmente vulneráveis, com alimentação insuficiente ou inadequada, beneficiam-se com a fortificação de alimentos ou suplementação medicamentosa de vitaminas e minerais.

Com este estudo, constatou-se que o tratamento da deficiência da enzima OTC é uma situação complexa e que deve ser abordada por uma equipe multidisciplinar a fim de evitar intercorrências inerentes à patologia e melhorar o estado geral de saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

- ADAM, S. et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.110, p.439-445, 2013.
- BATSHAW, M.L. et al. A longitudinal study of urea cycle disorders. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.113, p.127-130, 2014.
- BEN-ARI, Z. et al. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. **Journal of Hepatology**, v.52, p.292–295, 2010.
- BERGMANN, K.R. et al. Late-onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency: treatment and outcome of hyperammonemic crisis. **Pediatrics**, v.133, p.e1072-e1076, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- BRASSIER, A. et al. Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v.10, p.1-14, 2015.
- CALDOVIC, L. et al. Genotype–Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. **J Genet Genomics**, v.42, p.181-94, 2015.
- HERRAIZ GASTESI, G. et al. Déficit de ornitina transcarbamilasa. Caso clínico. **Arch Argent Pediatr.**, v.113, p.e94-e97, 2015.
- LEONARD, J.V.; MORRIS, A.A.M. Urea cycle disorders. **Semin Neonatol.**, v.7, p.27-35, 2002.
- MACHADO, M.C.C.; FONSECA, G.M.; JUKEMURA, J. Late-Onset Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Accompanying Acute Pancreatitis and Hyperammonemia. **Case Reports in Medicine**, v. 2013, p.1-3, 2013.
- NASSOGNE, M.C. et al. Urea cycle defects: Management and outcome. **Journal Inherit. Metab. Dis**, v.28, p.407-14, 2005.
- PELLICER CORBÍ, M. et al. Déficit parcial de ornitín-carbamiltransferasa: a propósito de um caso. **Farm Hosp.**, v38, p.75-76, 2014.
- ROCHA, J.C. et al. Consenso para o tratamento nutricional das Doenças do Ciclo da Ureia. **Acta Pediatr Port.**, v.40, p.83-93, 2009.

SAMUEL, N. et al. Coagulopathy Unmasking Hepatic Failure in a Child with Ornithine Transcarbamylase Deficiency. **Isr Med Assoc J.**, v.15, p.777-779, 2013.

SCAGLIA, F. New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.100, p.S72-S76, 2010.

SCHWARTZ, I.V.; SOUZA, C.F.M.; GIUGLIANI, R. Treatment of inborn errors of metabolism. **Jornal de Pediatria**, v.84, p.S8-S19, 2008.

SMITH, W. et al. Ammonia Control in Children Ages 2 Months through 5 Years with Urea Cycle Disorders: Comparison of Sodium Phenylbutyrate and Glycerol Phenylbutyrate. **J Pediatr.**, v.162, p.1228-34, 2013.

ULHÔA, C.A.G.; BARRETT, C.T. Deficiência de ornitina transcarbamilase: diagnóstico neonatal. **Jornal de Pediatria**, v.75, p.131-134, 1999.

WEFFORT, V.R.S.; LAMOUNIER, J.A. **Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência**. Barueri SP: Manole; 2010.