

Terapêutica Nutricional nas Doenças do Ciclo da Ureia em Idade Pediátrica

Nutritional Therapy for Urea Cycle Disorders in Children

Beatriz Tavares Bastos

ORIENTADO POR: Dr.ª Carla Vasconcelos

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2026



Resumo

As doenças do ciclo da ureia (DCU) são erros inatos do metabolismo do azoto que comprometem a conversão da amónia em ureia, conduzindo a hiperamoniémia e a lesão neurológica, particularmente relevante no cérebro em desenvolvimento. A terapêutica nutricional constitui o elemento central do tratamento destas doenças em idade pediátrica. A presente revisão da literatura tem como objetivo rever e sintetizar a evidência atual sobre a terapêutica nutricional nas DCU em idade pediátrica, com ênfase no seu papel na gestão da doença e na prevenção de descompensações metabólicas. O seu princípio orientador assenta num equilíbrio entre a restrição proteica, necessária ao controlo da hiperamoniémia, e a garantia de um aporte adequado de energia e nutrientes indispensável ao crescimento e ao neurodesenvolvimento. Em contexto de manutenção, este equilíbrio traduz-se numa restrição de proteína natural ajustada à tolerância individual, complementada por misturas de aminoácidos essenciais e por suplementação de arginina ou citrulina, consoante o defeito enzimático, enquanto nas situações de descompensação aguda a estratégia passa pela suspensão temporária da proteína e pela maximização do aporte energético. Embora os princípios gerais sejam amplamente consensuais, a evidência permanece condicionada pela raridade da doença, pela heterogeneidade clínica e pela dificuldade em isolar o contributo específico da dieta, reforçando a necessidade de estudos pediátricos prospetivos e multicêntricos, bem como de um acompanhamento individualizado e multidisciplinar.

Palavras-Chave: Doenças Hereditárias do Ciclo da Ureia; Hiperamoniémia; Terapia Nutricional; Dieta com Restrição de Proteínas; Pediatria.

Abstract

Urea cycle disorders (UCDs) are inborn errors of nitrogen metabolism that impair the conversion of ammonia into urea, leading to hyperammonaemia and neurological injury, of particular relevance in the developing brain. Nutritional therapy is the central component of the treatment of these disorders in childhood. This literature review aims to review and synthesise current evidence on nutritional therapy in paediatric UCDs, emphasising its role in disease management and in the prevention of metabolic decompensation. Its guiding principle rests on a balance between protein restriction, required to control hyperammonaemia, and ensuring an adequate intake of energy and nutrients essential for growth and neurodevelopment. In the maintenance setting, this balance translates into a natural protein restriction adjusted to individual tolerance, complemented by essential amino acid mixtures and by arginine or citrulline supplementation according to the enzymatic defect, whereas in acute decompensation the strategy involves the temporary suspension of protein and the maximisation of energy intake. Although the general principles are widely consensual, the evidence remains constrained by the rarity of the disease, by clinical heterogeneity and by the difficulty in isolating the specific contribution of diet, reinforcing the need for prospective, multicentre paediatric studies, as well as for individualised and multidisciplinary follow-up.

Keywords: Urea Cycle Disorders, Inborn; Hyperammonemia; Nutrition Therapy; Diet, Protein-Restricted; Pediatrics.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AAE - Aminoácidos essenciais

ARG1 - Arginase I

ASL - Liase do argininosuccinato

ASS - Sintetase do argininosuccinato

BCAA - Aminoácidos de cadeia ramificada

CPS1 - Sintetase I do carbamoilfosfato

DCU - Doenças do ciclo da ureia

DRI - Dietary Reference Intakes

IMC - Índice de massa corporal

NADH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NAGS - Síntase do N-acetilglutamato

ORNT1 - Transportador mitocondrial de ornitina

OTC - Transcarbamilase da ornitina

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução.....	1
Metodologia	3
Desenvolvimento do tema	4
Objetivos da terapêutica nutricional	4
Restrição proteica, tolerância e necessidades proteicas e energéticas ...	5
Mistura de aminoácidos essenciais	7
Suplementação de arginina e citrulina	9
Gestão da descompensação aguda e tratamento crónico de manutenção	10
Monitorização nutricional, antropométrica e bioquímica	12
Análise crítica	13
Conclusões.....	15
Apêndice A - Figura 1	16
Referências.....	17

Introdução

O ciclo da ureia constitui a principal via metabólica responsável pela eliminação do azoto proveniente do catabolismo das proteínas e de outros compostos azotados. Este processo ocorre principalmente no fígado e permite converter a amónia (altamente neurotóxica) em ureia (hidrossolúvel e de baixa toxicidade), que é posteriormente excretada por via renal. Além disso, é a única fonte endógena de arginina, ornitina e citrulina ⁽¹⁻³⁾. O ciclo integra seis enzimas, a síntase do N-acetilglutamato (NAGS), a sintetase I do carbamoilfosfato (CPS1), a transcarbamíase da ornitina (OTC), a sintetase do argininossuccinato (ASS), a líase do argininossuccinato (ASL) e a arginase I (ARG1), e dois transportadores, a citrina e o transportador mitocondrial de ornitina (ORNT1) ^(4, 5). A representação esquemática do ciclo da ureia, encontra-se na Figura 1 (Apêndice A).

As doenças do ciclo da ureia (DCU) são erros inatos do metabolismo do azoto, resultantes de alterações genéticas que afetam o funcionamento das enzimas e dos transportadores responsáveis pelo ciclo da ureia ^(6, 7). Dependendo da localização da interrupção, distinguem-se defeitos proximais, de enzimas mitocondriais, e defeitos distais, de enzimas citosólicas, associando-se os primeiros a hiperamoniémias geralmente mais graves e de controlo mais exigente ⁽⁸⁾. Todas têm transmissão autossómica recessiva, com exceção da deficiência mais frequente, a deficiência de OTC, que apresenta hereditariedade ligada ao cromossoma X ^(4, 9). A incidência total estima-se em aproximadamente um caso por cada 35 000 nados-vivos ⁽¹⁰⁾.

A disfunção do ciclo da ureia conduz à acumulação de amónia, cuja toxicidade afeta sobretudo o sistema nervoso central. A amónia atravessa

facilmente a barreira hematoencefálica e, ao nível dos astrócitos, combina-se com o glutamato para originar glutamina. A acumulação desta molécula gera stresse osmótico e edema astrocitário, resultando em edema cerebral ^(9, 11). O cérebro em desenvolvimento é particularmente vulnerável, e a gravidade das lesões correlaciona-se com a intensidade e a duração da hiperamoniémia ^(12, 13), sendo fundamental o controlo da sua concentração em idades de desenvolvimento e de crescimento. Considera-se hiperamoniémia um valor superior a 110 $\mu\text{mol/L}$ no período neonatal e superior a 50 $\mu\text{mol/L}$ a partir dessa idade ⁽¹⁴⁾.

A apresentação clínica é variável e caracteriza-se por sintomas inespecíficos compatíveis com encefalopatia hiperamoniémica. As formas de início precoce, com apresentação durante o período neonatal (≤ 28 dias), são habitualmente as mais graves, manifestando-se por recusa alimentar, vômitos, letargia e rápida progressão para coma, podendo ser fatais ou deixar sequelas neurológicas permanentes ^(7, 15). Por outro lado, as formas de início tardio apresentam geralmente um fenótipo mais subtil, podendo ocorrer em qualquer idade e acompanhadas de hiperamoniémias episódicas, atraso de crescimento e perturbações do desenvolvimento e do comportamento ^(15, 16). Apesar do rastreio neonatal, nem todos os casos são detetados precocemente ⁽¹⁷⁾, sendo a hiperamoniémia recorrente frequentemente associada a défice intelectual e a limitações no neurodesenvolvimento ^(4, 12).

Neste contexto, a terapêutica nutricional assume um papel central, tanto na prevenção das descompensações metabólicas, como no suporte ao crescimento e ao desenvolvimento ⁽¹⁸⁾. A presente revisão da literatura tem como objetivo rever e sintetizar a evidência atual sobre a terapêutica nutricional nas DCU em

idade pediátrica, com ênfase no seu papel na gestão da doença e na prevenção de descompensações metabólicas.

Metodologia

A pesquisa de artigos foi realizada na base de dados *PubMed*, entre março e junho de 2026, considerando-se, preferencialmente, publicações compreendidas entre 2010 e 2026. Pontualmente, foram admitidas referências anteriores a este intervalo sempre que reconhecidas como fundamentais para a compreensão do tema. A estratégia de pesquisa integrou termos conectados através dos operadores booleanos *AND* e *OR*, relativos a três blocos temáticos: doença (*Urea Cycle Disorders; Inborn Errors of Metabolism; Hyperammonemia*), intervenção nutricional (*Protein restriction; Natural protein; Low protein diet; Diet therapy; Dietary management; Nutrition therapy; Nutritional management; Dietary supplements; Arginine; Citrulline; Essential amino acids*) e faixa etária pediátrica (*Child; Infant; Pediatric; Neonate*).

Foram incluídos artigos referentes à idade pediátrica, ou com dados pediátricos extraíveis, com foco na terapêutica nutricional das DCU, ou com informação pertinente para o tema. Constituíram critérios de exclusão os estudos exclusivamente referentes a doentes adultos e os centrados apenas no tratamento farmacológico, na diálise ou no transplante hepático sem componente nutricional relevante.

Na pesquisa nas bases de dados, foram aplicados filtros ao intervalo temporal e ao tipo de publicação (meta-análises, revisões e revisões sistemáticas); os restantes estudos foram incluídos, na sua maioria, através das referências dos artigos consultados. Recorreu-se ainda à consulta das *guidelines* internacionais de

consenso, bem como do consenso português para o tratamento nutricional destas doenças. Como recursos eletrónicos complementares, consultaram-se as recomendações nutricionais para as DCU da *Southeast Regional Genetics Network / Genetic Metabolic Dietitians International* (SERN/GMDI) e os protocolos de doença aguda do *New England Consortium of Metabolic Programs*. Foram incluídas, no total, 37 referências.

Desenvolvimento do tema

Objetivos da terapêutica nutricional

A terapêutica nutricional é o elemento central do tratamento das DCU, assumindo objetivos que vão além do simples controlo metabólico. O seu propósito consiste em prevenir a descompensação metabólica e as respetivas consequências neurológicas, assegurando em simultâneo um crescimento e um desenvolvimento adequados à idade pediátrica ^(18, 19).

A conciliação destes dois objetivos, parcialmente antagónicos, constitui um desafio central da intervenção dietética: uma ingestão proteica suficientemente baixa para prevenir a hiperamoniémia, mas suficiente para sustentar a função celular e o crescimento ^(6, 16).

A vertente restritiva decorre diretamente da fisiopatologia da doença. Tendo em conta que a produção e a excreção de ureia aumentam proporcionalmente à ingestão proteica, a redução do aporte de proteína diminui a carga azotada que o ciclo da ureia alterado não consegue processar, minimizando a acumulação de amónia e dos seus precursores ^(1, 20). Importa, no entanto, distinguir esta vertente nutricional da componente farmacológica: fármacos como o benzoato e o fenilbutirato de sódio atuam igualmente na redução

da carga azotada, constituindo uma terapêutica medicamentosa complementar e não uma intervenção nutricional ⁽⁶⁾.

Na terapêutica nutricional, a restrição proteica não pode comprometer o aporte proteico e energético necessário ao crescimento e à manutenção da estabilidade metabólica ^(2, 21). Um fornecimento energético insuficiente favorece o catabolismo endógeno, que ao mobilizar as próprias reservas proteicas, liberta azoto e pode desencadear episódios de hiperamoniemia ^(1, 22). Assim, uma restrição excessiva deve ser evitada, pelo risco associado de desnutrição proteico-energética, atraso de crescimento e carências de micronutrientes ^(23, 24).

O plano alimentar deve ser adaptado ao defeito enzimático e à sua gravidade, à idade, à tolerância proteica e à estabilidade metabólica de cada doente, sendo periodicamente reajustado ao longo do crescimento ^(18, 20), pressupondo o acompanhamento contínuo por uma equipa especializada, com articulação entre o médico e o nutricionista clínico ^(9, 13).

Restrição proteica, tolerância e necessidades proteicas e energéticas

A restrição de proteína natural constitui a base do tratamento de manutenção. As necessidades proteicas e energéticas são estimadas a partir de valores de referência ajustados à idade. No entanto, as fontes divergem quanto ao referencial adotado, sendo considerados os níveis mínimos de segurança de ingestão proteica da FAO/OMS/UNU ^(6, 21, 25) ou as Dietary Reference Intakes (DRI) de energia e proteína ^(2, 19), embora ambas conduzam a objetivos globalmente semelhantes. Estes valores representam o objetivo de proteína total a atingir, sendo composto pela proteína natural e, quando a tolerância é ultrapassada, por

uma fração proveniente de misturas de aminoácidos essenciais (AAE), cuja composição e proporção serão abordadas adiante ⁽¹⁾.

Contudo, a tolerância proteica é estritamente individual, variando com o genótipo, o sexo, a idade, o ritmo de crescimento, e ainda, com o defeito enzimático e respetiva gravidade ^(17, 20). A ingestão ótima deve, por isso, ser determinada por titulação individual, dada a variabilidade das práticas entre centros de tratamento, que oscilam entre a maximização da proteína natural até ao limite da tolerância e a sua restrição parcial com substituição por misturas de aminoácidos ^(19, 26). Importa ainda salientar que muitos doentes desenvolvem aversão espontânea à proteína, o que, embora reduza o risco de consumo excessivo, os predispõe a défice proteico crónico ^(16, 19).

As necessidades energéticas constituem uma questão distinta das proteicas, mas assumem igual importância. O aporte energético deve ser adequado às necessidades para a idade, aproximadamente 100% das DRI, podendo atingir valores ligeiramente superiores no lactente ($\approx$ 100-120%) ⁽²⁾, com o objetivo de assegurar um crescimento adequado e prevenir o catabolismo endógeno ^(1, 27). O reforço energético mais acentuado reserva-se sobretudo às fases de descompensação ⁽¹⁹⁾, uma vez que a sobrecarga energética aumenta o risco de excesso ponderal e obesidade ⁽¹⁷⁾. As recomendações de proteína e energia por fase da vida encontram-se sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Proteína total e energia para indivíduos com DCU em condições normais de saúde - Recomendações. Adaptado de ^(1, 2)

Idade	Proteína total - Consenso português (g/kg/dia)	Idade	Proteína total - SERN/GMDI (g/kg/dia)	Energia - SERN/GMDI (% das DRI para indivíduos saudáveis)
0-12 meses	1,2-2,2	0-12 meses	1,1-2,2	100-120%
1-7 anos	1,0-1,2	1-8 anos	1,0-1,5	100%
7-18 anos	0,7-1,4	9-18 anos	0,8-1,4	

Para além da quantidade, a qualidade proteica desempenha, também, um papel crucial, devendo o aporte assegurar o fornecimento de todos os aminoácidos essenciais. Tal requer uma atenção particular ao equilíbrio entre proteínas de alto e de baixo valor biológico, uma vez que determinadas fontes vegetais são limitantes em aminoácidos específicos, como a lisina ^(16, 21). Na prática clínica, utiliza-se o conceito de "parte de proteína", correspondente ao peso de alimento que fornece 1 g de proteína natural ⁽¹⁾. O aporte diário deve ser repartido entre três a quatro refeições, e uma ceia cujo objetivo é encurtar o jejum noturno e minimizar o catabolismo ⁽²¹⁾. No lactente, o leite materno é a fonte proteica preferencial, pois fornece os aminoácidos essenciais necessários com um menor teor de azoto comparativamente às fórmulas ^(23, 28).

A deficiência de citrina representa a grande exceção a este paradigma, exigindo uma inversão do padrão alimentar. Nesta DCU, recomenda-se menor teor de hidratos de carbono e maior proporção de proteína e gordura, com uma distribuição de 15-25% de proteína, 40-50% de gordura e 30-40% de hidratos de carbono ⁽²⁹⁾. Esta especificidade decorre do facto de o defeito do transportador citrina comprometer o funcionamento do ciclo malato-aspartato, reduzindo a transferência de equivalentes redutores entre o citosol e a mitocôndria e conduzindo à acumulação de NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) citosólico. Nestas condições, uma elevada carga de hidratos de carbono agrava o desequilíbrio redox celular, podendo precipitar hiperamoniémia ^(29, 30).

Mistura de aminoácidos essenciais

Na prática, a restrição proteica conduz frequentemente à preferência por alimentos de baixo valor biológico, o que pode comprometer o aporte de um ou

mais AAE e, consequentemente, a síntese proteica, justificando o recurso às misturas de AAE nestes doentes ⁽¹⁾. Assim, quando a tolerância proteica é inferior à ingestão segura para a idade, a proteína natural pode ser insuficiente para assegurar o aporte adequado de AAE, tornando-se necessária a suplementação com misturas de AAE específicas para as DCU ⁽²¹⁾. Estas misturas permitem fornecer os aminoácidos que não podem ser sintetizados in vivo, enquanto omitem o excesso de azoto daqueles que podem ser biossintetizados ⁽³⁰⁾.

A proporção de AAE na proteína total difere consoante as recomendações adotadas, situando-se geralmente entre 20 e 50%. Enquanto o consenso português sugere um intervalo de 25-50% ⁽¹⁾, outras orientações recomendam valores entre 20-30%, admitindo percentagens até 50% nas formas clínicas mais graves ^(6, 21). A sua composição privilegia os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) em detrimento do triptofano, fenilalanina e tirosina, uma vez que estes precursores de neurotransmissores tendem a registar concentrações elevadas na hiperamoniémia ^(17, 21). Adicionalmente, a administração destes suplementos às refeições otimiza a sua absorção e o seu aproveitamento anabólico ⁽²¹⁾. Convém salientar ainda que os aminoácidos não equivalem à proteína numa proporção de 1:1, o que deve ser considerado no cálculo do aporte total ⁽¹⁹⁾.

Por fim, embora as misturas de AAE habitualmente contenham vitaminas e minerais, não os fornecem em quantidade suficiente, pelo que os micronutrientes devem ser assegurados separadamente ^(17, 31). As dietas com baixo teor proteico acarretam risco acrescido de carências, nomeadamente de ferro, zinco, cobre, cálcio e vitamina B12, o que reforça a importância de uma suplementação e avaliação alimentar regulares ⁽³¹⁾.

Suplementação de arginina e citrulina

A suplementação de arginina e citrulina visa a correção do défice destes aminoácidos, bem como a otimização do funcionamento residual do ciclo da ureia⁽³⁰⁾. A arginina, normalmente sintetizada pelo próprio ciclo, torna-se condicionalmente essencial em todas as DCU, com exceção da deficiência de ARG1, na qual a sua suplementação está contraindicada devido à biossíntese prejudicada de arginina nestes indivíduos^(5, 20, 32).

Nos defeitos proximais do ciclo (NAGS, CPS1, OTC e ORNT1), a citrulina surge como a opção preferencial em detrimento da arginina^(5, 21). Esta preferência deve-se ao facto de, nestes defeitos, as enzimas distais (ASS e ASL) permanecerem funcionais, permitindo que a citrulina administrada seja utilizada para incorporar o azoto proveniente do aspartato em argininossuccinato, promovendo assim um mecanismo adicional de remoção de azoto. Subsequentemente, o argininossuccinato é convertido em arginina, suprimindo a deficiência deste aminoácido⁽³⁰⁾.

Além disso, a citrulina apresenta uma biodisponibilidade superior à da arginina, uma vez que, ao contrário desta, não é metabolizada pelas arginases do intestino e do fígado, evitando a degradação de primeira passagem e sendo convertida em arginina sobretudo no rim. Consequentemente, a suplementação com citrulina permite alcançar concentrações plasmáticas de arginina mais elevadas do que as obtidas com a suplementação direta de arginina, embora a um custo superior^(27, 33). Nos defeitos distais (deficiências de ASS e de ASL), suplementa-se a arginina, que pode ser administrada em doses superiores às

utilizadas nos defeitos proximais ^(1, 9). As recomendações de suplementação com arginina e citrulina por defeito enzimático encontram-se sintetizadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Suplementação com arginina e citrulina - Recomendações. Adaptado de ^(1, 2)

Défice enzimático	Suplementação com arginina (mg/kg/dia)		Suplementação com citrulina (mg/kg/dia)	
	Consenso português	SERN/GMDI	Consenso português	SERN/GMDI
Déf. CPS e OTC	-		170	100-200
Déf. ASS e ASL	400-700	100-300 (<20 kg) 250-600 (>20 kg)	-	
Déf. Arginase I	Evitar		-	

Gestão da descompensação aguda e tratamento crónico de manutenção

O tratamento crónico de manutenção baseia-se nos princípios previamente descritos: dieta de baixo teor proteico ajustada à tolerância, administração de AAE quando necessária, suplementação com arginina ou citrulina consoante o defeito, aporte de micronutrientes e fracionamento das refeições, visando a estabilidade metabólica a longo prazo e o crescimento adequado ^(6, 21).

Em contrapartida, a descompensação aguda, frequentemente desencadeada por infeções, jejum, sobrecarga proteica ou cirurgia, exige uma abordagem distinta, cujo objetivo é travar o catabolismo e restabelecer o anabolismo, reduzindo rapidamente as concentrações de amónia ^(9, 14). Para tal, a proteína natural é temporariamente suspensa, por período máximo de 24-48 horas, uma vez que a sua privação prolongada induz catabolismo endógeno e exacerba a hiperamoniémia ^(3, 8, 17). Simultaneamente, assegura-se um aporte energético elevado para reverter o catabolismo. Os valores recomendados variam entre fontes, situando-se entre 100 e 125% das necessidades para a idade ou 25% acima da manutenção ^(8, 19, 21), sendo que nos recém-nascidos e lactentes em crise hiperamoniémica, recomenda-se um aporte mínimo de 120-130 kcal/kg/dia ⁽³⁴⁾. Recorre-se a soluções de glicose a 10-20%, administradas por via entérica (na

forma de polímeros de glicose) ou por via intravenosa, quando a primeira não é viável ^(1, 8). Este aporte é otimizado com a adição de lípidos (1-2 g/kg/dia ⁽²¹⁾, podendo atingir 3 g/kg/dia ⁽²⁾), que fornecem energia adicional e promovem o anabolismo. Em caso de hiperglicemia, pode ser necessária a perfusão de insulina, não devendo, contudo, reduzir-se o aporte de glicose para a corrigir ⁽²¹⁾.

Sempre que possível, deve privilegiar-se a via entérica, recorrendo à sonda nasogástrica quando necessário, por permitir manter o contributo do território esplâncnico no metabolismo proteico. A nutrição parentérica é reservada para situações de maior gravidade clínica ou para doentes em coma ^(17, 21). Ao longo da fase aguda mantém-se a suplementação de arginina, por via intravenosa (a única disponível por esta via), ou de citrulina por via entérica, dependendo do defeito enzimático ^(9, 17).

A reintrodução proteica não deve ser adiada. Idealmente, deve iniciar-se nas 12-24 horas após a melhoria da amoniémia e nunca ultrapassar as 24-48 horas, uma vez que uma restrição prolongada favorece a degradação muscular e agrava o desequilíbrio azotado ^(2, 21). Esta reintrodução deve ser feita de forma gradual, ao longo de dois a quatro dias e orientada pela evolução dos níveis de amónia. Habitualmente, inicia-se com 25-50% da ingestão proteica habitual ou cerca de 0,25-0,5 g/kg/dia, sob a forma de proteína natural e/ou de misturas de AAE, com progressão de 25-50% por dia conforme a tolerância ^(1, 2, 21). Tanto o objetivo proteico final, como a velocidade de progressão devem ser individualizados, até um limite aproximado de 2 g/kg/dia ⁽³⁴⁾. Persiste, contudo, alguma divergência quanto ao uso dos AAE. Relativamente ao momento de introdução, alguns autores defendem a sua administração precoce, ainda durante o período de restrição, por

promoverem o anabolismo sem acrescentarem sobrecarga azotada ^(9, 19). No que respeita ao modo de reintrodução: os AAE podem ser utilizados como única fonte proteica inicial, com o objetivo de restaurar as concentrações plasmáticas de AAE antes da introdução da proteína intacta, ou combinados com proteína intacta desde o início ⁽²⁾.

O equilíbrio hídrico requer vigilância cuidada, sendo crucial evitar a desidratação (que agrava a hiperamoniémia) e, simultaneamente, prevenir a sobre-hidratação, pelo risco de edema cerebral ^(1, 9).

Por fim, importa sublinhar que estas medidas nutricionais são habitualmente acompanhadas por terapêutica farmacológica com quelantes de azoto e, em situações mais graves, por técnicas como a hemodiálise, intervenções que ultrapassam o âmbito nutricional desta revisão ^(1, 8).

Monitorização nutricional, antropométrica e bioquímica

A eficácia e a segurança da terapêutica nutricional dependem de uma monitorização regular, cuja periodicidade deve ser ajustada em função da idade e da estabilidade metabólica de cada doente. Esta vigilância integra o histórico alimentar, a avaliação clínica, as medidas antropométricas e a avaliação laboratorial, permitindo verificar a adaptação das recomendações nutricionais e detetar precocemente eventuais desequilíbrios ^(1, 2, 21).

Bioquimicamente, o doseamento da amónia plasmática é indispensável e constitui, a par da glutamina, o principal indicador de controlo metabólico. A glutamina, cuja concentração se correlaciona com a amónia, tende a aumentar de forma mais precoce, razão pela qual foi considerada por vários autores um marcador mais sensível ^(20, 35). A avaliação inclui ainda o perfil de aminoácidos plasmáticos, nomeadamente a arginina, a citrulina, a alanina e a glicina, bem

como os AAE, uma vez que, baixas concentrações destes podem indicar uma ingestão proteica insuficiente ou uma depleção relacionada com a eliminação de azoto, associando-se a maior risco de catabolismo e de compromisso do crescimento ^(1, 2).

A avaliação antropométrica deve ser regular e adaptada à idade. Em lactentes e crianças pequenas, a avaliação inclui peso, comprimento, perímetro cefálico e relação peso/comprimento e em crianças mais velhas peso, estatura e índice de massa corporal (IMC). Estes parâmetros permitem avaliar o crescimento e detetar precocemente desvios ^(1, 2). Complementarmente, a avaliação neurológica e do desenvolvimento assume especial relevância no seguimento destes doentes ^(1, 36).

Por fim, a avaliação alimentar deve ser detalhada, apoiando-se em diários ou registos alimentares e analisando a ingestão proteica e energética em correlação com os resultados laboratoriais, de modo a confirmar a adequação nutricional e a orientar o reajuste da alimentação ao longo do crescimento ^(2, 21). Importa ainda vigiar as carências de micronutrientes, particularmente de ferro, zinco e vitamina B12, dada a sua relevância nos doentes submetidos a dieta com restrição proteica ^(2, 31).

Análise crítica

A terapêutica nutricional das DCU está, na sua base, bem estabelecida e largamente consensual. As recomendações proteicas e de energia da *guideline* de nutrição mais recente ⁽²⁾ são, na prática, concordantes com as do consenso português ⁽¹⁾, e o modelo de suplementação de acordo com o defeito enzimático (citrulina nos defeitos proximais, arginina nos distais e contraindicação na

deficiência de arginase I) é comum às diferentes referências. As divergências que persistem são pontuais e essencialmente quantitativas, refletindo pequenas variações nas faixas de dose, sem constituir uma verdadeira discordância terapêutica. Contudo, esta concordância apoia-se numa base de evidência frágil. Sendo as DCU doenças raras, o número de doentes é reduzido e clinicamente heterogéneo, quer ao nível do defeito enzimático ou da gravidade, o que limita a robustez e a generalização dos resultados disponíveis ⁽²⁴⁾. Por esse motivo, muitas recomendações resultam mais da experiência de centros de tratamento do que de estudos comparativos robustos, permanecendo evidente a necessidade de as fundamentar na evidência ⁽¹⁾. A própria *guideline* europeia reconhece esta limitação ao salientar que as suas recomendações não garantem, por si só, um resultado favorável e tenderão a ser substituídas à medida que a evidência evolui ⁽²¹⁾.

A incerteza começa nos próprios métodos de avaliação. A ingestão alimentar é monitorizada, principalmente, através de diários alimentares que, por dependerem de um autorregisto, são suscetíveis de erro e podem conduzir a conclusões pouco seguras, tanto em contexto clínico como em investigação ⁽²⁴⁾. A interpretação dos resultados enfrenta ainda uma grande dificuldade, uma vez que a intervenção nutricional está habitualmente associada à terapêutica farmacológica e, em certos casos, ao transplante hepático, o que impossibilita a distinção clara do contributo específico da dieta na evolução clínica.

Do ponto de vista clínico, permanece um desafio importante: a acentuada variabilidade da tolerância proteica entre doentes. Por esse motivo, não existe uma prescrição única válida para todos, sendo necessário o ajuste à tolerância individual ^(19, 20). Para além das implicações clínicas, importa igualmente

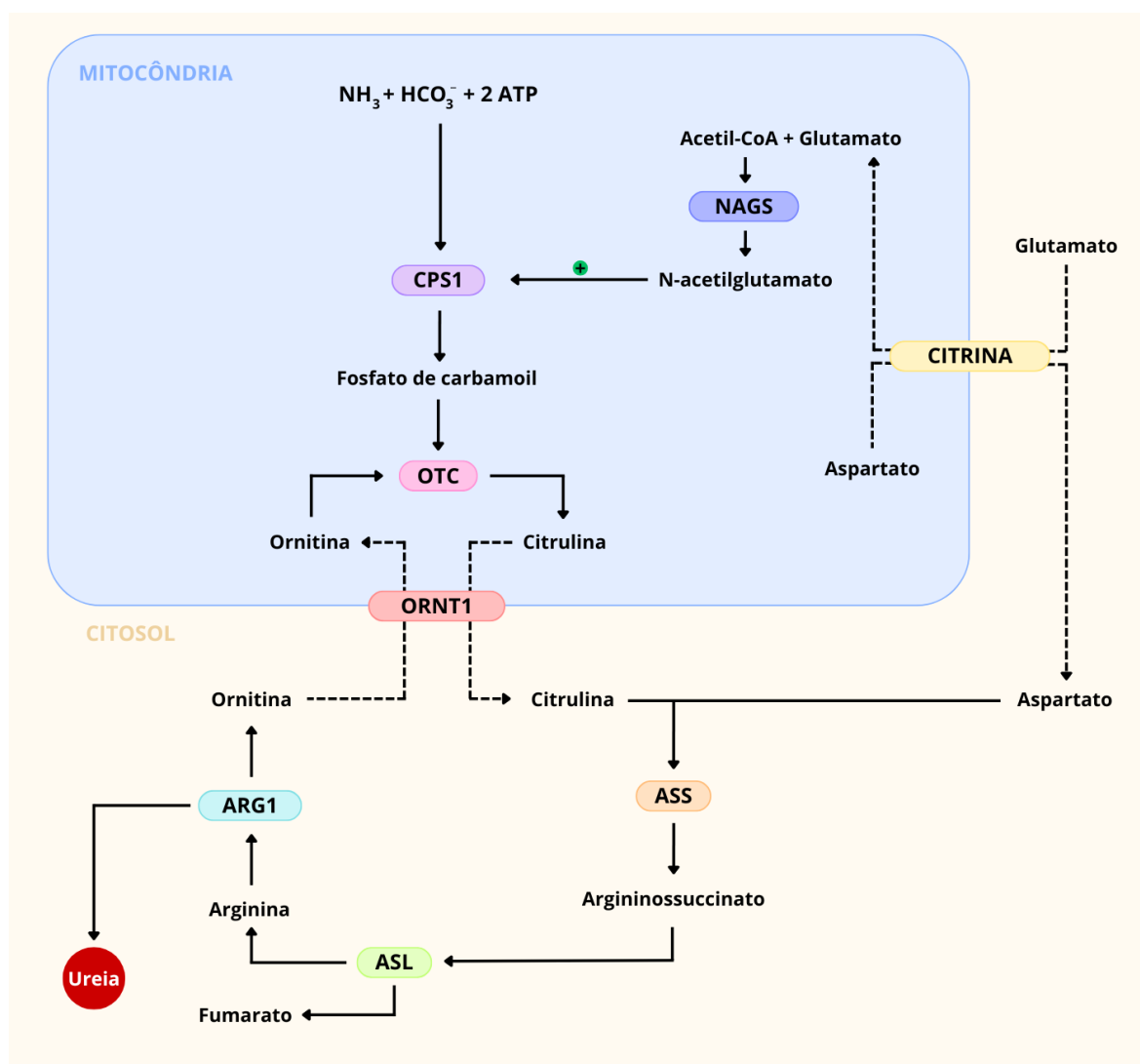
considerar o impacto da exigência alimentar no cotidiano da criança e da família, pelas repercussões que pode ter na adesão e na qualidade de vida ^(4, 37). São estas as razões que tornam indispensáveis o acompanhamento individualizado e multidisciplinar e, sobretudo, a realização de estudos pediátricos prospectivos e multicêntricos que sustentem recomendações mais sólidas.

Conclusões

A terapêutica nutricional constitui o elemento central no tratamento das DCU em idade pediátrica e o foco reside na procura de um equilíbrio: restringir o aporte proteico de forma a prevenir a hiperamoniémia, sem comprometer o fornecimento de energia e nutrientes de que dependem o crescimento e o neurodesenvolvimento. Este equilíbrio não possui uma solução única, exigindo uma abordagem ajustada ao defeito enzimático, tolerância e idade de cada doente.

Nos seus princípios gerais, esta estratégia é hoje amplamente consensual, porém a evidência que a sustenta permanece condicionada pela raridade da doença e pela dificuldade em isolar o contributo específico da dieta. Neste contexto, o reforço da investigação pediátrica prospectiva e multicêntrica torna-se essencial para fundamentar recomendações futuras mais consistentes e robustas.

Apêndice A - Figura 1

Figura 1 - Representação esquemática do ciclo da ureia. Adaptado de ⁽³⁾

Referências

1. Rocha JC, Sequeira S, Cabral A, Ferreira de Almeida M. Consenso para o tratamento nutricional das Doenças do Ciclo da Ureia. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2009; 40(2):83-93.
2. Southeast Regional Genetics Network, Genetic Metabolic Dietitians International. UCD Nutrition Management Guidelines, Version 1.3. 2026. [atualizado em: April 2026]. Disponível em: <https://managementguidelines.net/guidelines.php/152/UCD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.3>.
3. Simpson KL, MacLeod EL, Kakajiwala A, Gropman AL, Ah Mew N. Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA); 2003 (updated 2025 July 3).
4. Murali CN, Barber JR, McCarter R, Zhang A, Gallant N, Simpson K, et al. Health-related quality of life in a systematically assessed cohort of children and adults with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2023; 140(3):107696.
5. Kido J, Matsumoto S, Haberle J, Nakajima Y, Wada Y, Mochizuki N, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan. *J Inher Metab Dis*. 2021; 44(4):826-37.
6. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, et al. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(4):439-45.
7. Posset R, Gropman AL, Nagamani SCS, Burrage LC, Bedoyan JK, Wong D, et al. Impact of Diagnosis and Therapy on Cognitive Function in Urea Cycle Disorders. *Ann Neurol*. 2019; 86(1):116-28.
8. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Urea Cycle Disorders. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34(6):e115-e19.
9. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(2):231-46.
10. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2):179-80.
11. Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2022; 42(8):2593-610.
12. Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev*. 2007; 56(1):183-97.
13. Bisht S, Morales A, Jaishankar GB. Urea Cycle Disorders. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2026.
14. Belanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, Bergua Martinez A, Canedo Villarroja E, Garcia-Silva MT, et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients*. 2022; 14(13)
15. Cen Z, Ge P, Chen Y, Zhang T, Wang P, Hu L, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of 101 patients with urea cycle disorders in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2025; 20(1):432.

16. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and eating patterns in patients with urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2012; 161(2):328-32.
17. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(6):880-7.
18. Couce ML, Vitoria I. Nutritional Management of Patients with Inborn Errors of Metabolism. *Nutrients*. 2024; 16(23)
19. Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Mol Genet Metab*. 2014; 113(1-2):109-12.
20. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138(1 Suppl):S40-4;discussion S44-5.
21. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6):1192-230.
22. Kripps KA, Baker PR, 2nd, Thomas JA, Skillman HE, Bernstein L, Gaughan S, et al. REVIEW: Practical strategies to maintain anabolism by intravenous nutritional management in children with inborn metabolic diseases. *Mol Genet Metab*. 2021; 133(3):231-41.
23. Vitoria-Minana I, Couce ML, Gonzalez-Lamuno D, Garcia-Peris M, Correcher-Medina P. Breastfeeding and Inborn Errors of Amino Acid and Protein Metabolism: A Spreadsheet to Calculate Optimal Intake of Human Milk and Disease-Specific Formulas. *Nutrients*. 2023; 15(16)
24. Aktas E, Cicek B, Okur I, Inci A, Tumer L. Dietary Inflammatory Index and Nutritional Status in Children with Inborn Errors of Metabolism on Protein-Restricted Diets. *Nutrients*. 2025; 17(18)
25. Joint WHOFAOUNUEC. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007(935):1-265, back cover.
26. MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch AM, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(4):289-95.
27. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6):1162-75.
28. Ilgaz F, Holler A, Marsaux C, Banta-Wright S, Coskun T, Dingess KA, et al. Human Milk Feeding in Inherited Metabolic Disorders: A Systematic Review of Growth, Metabolic Control, and Neurodevelopment Outcomes. *J Inherit Metab Dis*. 2025; 48(2):e70001.
29. Vukovic T, Kuek LE, Yu B, Makris G, Haberle J. The therapeutic landscape of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2024; 47(6):1157-74.
30. Ah Mew N, Lichter-Konecki U. Current Treatment Modalities for Urea Cycle Disorders. *Paediatr Drugs*. 2025; 27(6):723-34.
31. Tummo A, Carella R, De Giovanni D, Paterno G, Simonetti S, Tolomeo M, et al. Micronutrient Deficiency in Inherited Metabolic Disorders Requiring Diet Regimen: A Brief Critical Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(23)
32. Acosta PB, Yannicelli S, Ryan AS, Arnold G, Marriage BJ, Plewinska M, et al. Nutritional therapy improves growth and protein status of children with a urea cycle enzyme defect. *Mol Genet Metab*. 2005; 86(4):448-55.

33. Khalaf D, Kruger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral l-Arginine and l-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients*. 2019; 11(7)
34. Programs NECoM. Acute Illness Materials. 2026. Disponível em: <https://www.newenglandconsortium.org/acute-illness-1>.
35. Serrano M, Ormazabal A, Vilaseca MA, Lambruschini N, Garcia-Romero R, Meavilla S, et al. Assessment of plasma ammonia and glutamine concentrations in urea cycle disorders. *Clin Biochem*. 2011; 44(8-9):742-4.
36. Burlina A, Gasperini S, la Marca G, Pession A, Siri B, Spada M, et al. Long-Term Management of Patients with Mild Urea Cycle Disorders Identified through the Newborn Screening: An Expert Opinion for Clinical Practice. *Nutrients*. 2023; 16(1)
37. Fabre A, Baumstarck K, Cano A, Loundou A, Berbis J, Chabrol B, et al. Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11:158.

