

HIPERAMONIÉMIA EM IDADE PEDIÁTRICA:

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA INICIAIS

INTRODUÇÃO.....	2
HIPERAMONIÉMIA.....	3
Definição.....	3
Determinação analítica.....	3
Manifestações clínicas.....	3
Diagnóstico diferencial.....	4
Investigação etiológica.....	5
TRATAMENTO.....	8
Tratamento da hiperamoniémia de etiologia desconhecida.....	8
Tratamento de descompensações agudas nas doenças do ciclo da ureia.....	12
BIBLIOGRAFIA.....	13

INTRODUÇÃO

A homeostasia do conteúdo nitrogenado do organismo depende do balanço entre o nitrogénio ingerido e aquele perdido na urina (95%), nas fezes (5%) e no suor. O excesso de aminoácidos, da dieta ou das proteínas intracelulares, não é armazenado mas degradado. O primeiro passo consiste na remoção do nitrogénio α -amino dos aminoácidos (transaminação), com a consequente formação de amónia. Como a amónia é um produto tóxico, esta é incorporada na glutamina e transportada até ao fígado, onde será posteriormente convertida em ureia (ciclo da ureia), um produto não-tóxico, maioritariamente eliminado na urina.

O ciclo da ureia [Imagem 1] é constituído por seis enzimas e dois transportadores da membrana mitocondrial:

- Três enzimas localizadas na matriz mitocondrial: Carbamoil fosfato sintetase 1 (**CPS1**); Ornitina transcarbamoilase (**OTC**); N-acetilglutamato sintetase (**NAGS**).
- Três enzimas localizadas no citosol: Argininosuccinato sintetase (**ASS**); Argininosuccinato liase (**ASL**); Arginase (**ARG1**).
- **Transportador de ornitina** e transportador aspartato-glutamato (**citrina**). A citrulina atravessa a membrana por difusão.

A molécula de ureia possui dois átomos de nitrogénio e a sua biossíntese começa com a condensação de amónia (primeiro nitrogénio), dióxido de carbono e ATP para formar o carbamoilfosfato, pela acção da CPS1, cujo funcionamento está dependente de um activador alostérico, o N-acetilglutamato, sintetizado pela NAGS.

Todo o processo está dependente da concentração intramitocondrial de ornitina, que vai conjugar-se com o carbamoilfosfato para originar a citrulina, que atravessa a membrana mitocondrial por difusão. No citosol é incorporado o segundo nitrogénio, doado pelo aspartato, que deriva da transaminação do oxaloacetato pela aminotransferase do aspartato (AST).

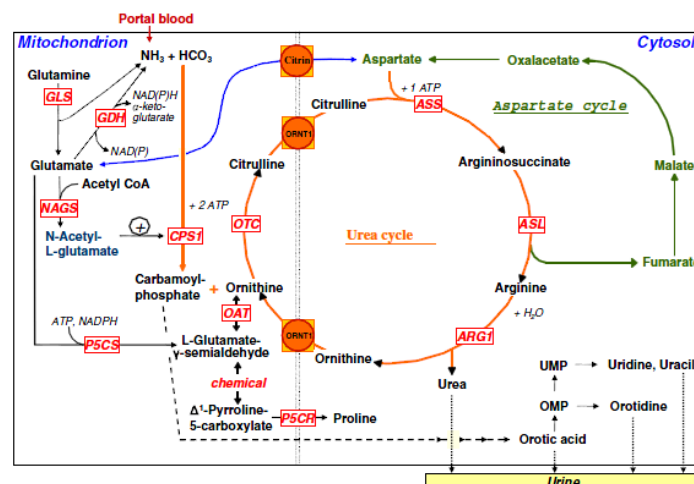


Imagem 1: Ciclo da ureia e vias associadas.

Em: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders; Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32. CPS1, carbamoil fosfato sintetase 1; OTC, ornitina transcarbamoilase; NAGS, N-acetilglutamato sintetase; ASS, argininosuccinato sintetase; ASL, argininosuccinato liase; ARG1, arginase; GDH, desidrogenase do glutamato; GLS, glutaminase; NAD(P), nicotinamida adenina dinucleótido (fosfato); OAT, ornitina aminotransferase; OMP, orotidina monofosfato; P5CR, pirrolina-5-carboxilato reductase; P5CS, pirrolina-5-carboxilato sintetase; UMP, uridina monofosfato.

HIPERAMONIÉMIA

Definição

Considera-se hiperamoniémia quando o valor de amónia é:

- **>50 $\mu\text{mol/L}$ (>90 $\mu\text{g/dl}$) nas crianças e nos adultos;**
- **>100 $\mu\text{mol/L}$ (>180 $\mu\text{g/dl}$) nos recém-nascidos.**

De modo geral, um valor >100 $\mu\text{mol/l}$, em adultos e crianças mais velhas, e >150 $\mu\text{mol/l}$, em recém-nascidos e lactentes, deve motivar a instituição de terapêutica e a realização de investigação etiológica específica, para exclusão de eventuais defeitos do metabolismo, nomeadamente do ciclo da ureia.

Determinação analítica

O **doseamento** de amónia está **recomendado** em todos os doentes com alteração do estado de consciência ou doença neurológica inexplicadas, alteração psiquiátrica aguda, insuficiência hepática ou suspeita de sépsis ou de intoxicação.

A correcta determinação implica a extracção de sangue venoso ou arterial, com repouso do grupo muscular correspondente e sem garrote, e deposição em tubo com EDTA. Deve ser transportado em gelo e processado no tempo máximo de 1h (30 minutos em situações de urgência). A técnica de colheita incorrecta e o processamento tardio da amostra podem ocasionar falsos positivos.

Manifestações clínicas

A hiperamoniémia condiciona maioritariamente alterações neurológicas, que se podem apresentar de modo agudo, subagudo, crónico ou recorrente. Nos doentes com manifestações intermitentes, o valor de amónia pode apenas estar elevado nas fases sintomáticas.

No **recém-nascido**, é comum a apresentação aguda: início, nos primeiros dias de vida, de sucção débil, hipotonia, letargia progressiva, convulsões, com possível evolução rápida para coma e morte. Confunde-se frequentemente com sépsis neonatal, pelo que a ausência de melhoria com a terapia habitualmente instituída para o tratamento de sépsis deve motivar a imediata determinação do valor de amónia.

No **lactente** e na **criança pequena**, a hiperamoniémia pode manifestar-se de forma aguda, com episódios de irritabilidade, encefalopatia, ataxia, convulsões, rejeição de alimentos, ou de modo discreto e paulatino, através de má evolução estatura-ponderal, atraso de desenvolvimento psicomotor ou vômitos recorrentes.

As **crianças mais velhas** e os **adultos** podem exibir episódios recorrentes de encefalopatia ou, de modo mais silencioso, dificuldades de aprendizagem, sintomas psiquiátricos, enxaqueca, letargia...

Existem outras manifestações clínicas que, quando associadas a hiperamoniémia, podem contribuir para a identificação etiológica:

- Disfunção hepática: Mais comum na deficiência de argininosuccinato liase (ASL) e deficiência de ornitina transcarbamoílase (OTC)
- Colestase: Deficiência de citrina (nos primeiros meses de vida)
- *Trichorrexis nodosa* (cabelo quebradiço): Deficiência de ASL
- Tetraparésia espástica: Deficiência de arginase

Nos doentes com erros inatos do metabolismo, existem alguns factores que podem potenciar crises de hiperamoniémia:

- Infecções
- Febre
- Vômitos
- Hemorragia gastrointestinal ou interna
- Diminuição do aporte energético ou proteico (ex. jejum pré-operatório, perda ponderal nos recém-nascidos)
- Catabolismo e involução uterina no pós-parto (mulheres com deficiência de OTC)
- Quimioterapia e altas doses de corticoesteróides
- Actividade física intensa ou prolongada
- Anestesia geral
- Sobrecarga proteica (ex. nutrição parentérica ou refeição)
- Fármacos: Principalmente valproato de sódio e L-asparaginase/pegaspargase. Topiramato, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, furosemida, hidroclorotiazida e salicilatos.

Diagnóstico diferencial

A elevação dos valores séricos de amónia pode decorrer do aumento da sua produção e/ou da diminuição da sua degradação.

Doenças Hereditárias do Metabolismo

- Defeitos do ciclo da ureia (+++)
 - Acidúrias orgânicas
 - Defeitos da β -oxidação
 - Defeitos de transporte dos intermediários do ciclo da ureia [deficiência de citrina, síndrome hiperornitinémia, homocitrulinúria e hiperamoniémia (HHH), intolerância às proteínas com lisinúria]
 - Síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniémia
 - Deficiência de piruvato carboxilase
 - Defeitos do metabolismo da ornitina
 - Defeitos do metabolismo da pirrolina-5-carboxilato, ...
-

Outras Etiologias

Período neonatal

- Asfixia neonatal
 - Insuficiência hepática
 - Infecção congénita
 - Infecção associada a obstrução uretral
 - Hiperamoniémia transitória: Ocorre nos recém-nascidos prematuros, com valores de glutamina normais, provavelmente devido à patência do ducto venoso que possibilita *shunt* do sangue portal.
-

Crianças e Adultos

- Insuficiência hepática
 - Intoxicação (ex: *Amanita phalloides*)
 - Fármacos (ex: valproato de sódio)
 - *Shunt* porto-cava
 - Síndrome de Reye
 - Aumento da produção directa de amónia (ex. tratamento com asparginase, sobrecrecimento de bactérias urease-positivas, infecções genito-urinárias)
 - Catabolismo proteico (ex. mieloma, quimioterapia, terapia com esteróides, trauma, hemorragia gastrointestinal)
 - Excesso de suprimento de nitrogénio (ex. nutrição parentérica, irrigação com soluções de glicina após ressecção prostática transuretral)
-

Falsos positivos

- Colheita e transporte inadequados da amostra
 - Processamento tardio da amostra
-

Investigação etiológica

A **hiperamoniémia**, pela sua toxicidade, **é uma emergência**, e, uma vez que o prognóstico está intimamente relacionado com a duração do coma e os valores máximos atingidos, **o início do tratamento não deverá ser adiado**. Deve-se, contudo, numa fase inicial realizar alguns **exames complementares** que poderão ajudar no diagnóstico diferencial:

- Repetir doseamento de amónia
- Equilíbrio ácido-base (cálculo do Aniongap = $[Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$, N- 7 a 16 mmol/l)
- Glicose, lactato
- Creatinina, ureia, electrólitos
- AST, ALT, proteínas, albumina, estudo da coagulação
- CK, ácido úrico
- Corpos cetónicos (sangue e/ou urina)
- Tira-teste urinária

Devem ainda ser, se possível, **guardadas amostras** para estudos posteriores:

- Sangue: 2,5 - 5ml de sangue em tubo de heparina; se não for possível enviar de imediato, centrifugar, separar plasma e congelar.
- Sangue em papel-filtro (cartão Guthrie): preencher 2 círculos.
- Urina inicial em tubo seco para congelar.
- Se hipoglicemia: colher sangue para estudo de insulina, cortisol e hormona de crescimento.

A conjugação da história clínica com o exame físico e os estudos laboratoriais iniciais geralmente permite diferenciar hiperamoniémia decorrente de doenças hereditárias do metabolismo de hiperamoniémia secundária a outras causas. Esta avaliação inicial pode também auxiliar na diferenciação de grupos etiológicos mais específicos (ex. alcalose respiratória num recém-nascido deve sugerir doença do ciclo da ureia). [Tabela 1]

Tabela 1: Diagnóstico diferencial das doenças hereditárias do metabolismo com hiperamoniémia. Adaptado de: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders; Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32.

Parâmetros	Patologia				
	Doença do ciclo da ureia	Acidúria orgânica	Defeito da β -oxidação	Síndrome Hiperinsulinismo-hiperamoniémia	Deficiência de piruvato carboxilase ^e
Acidose	+/-	+ ^e	+/-	-	+
Cetonúria ^a	-	+	-	-	++
Hipoglicemia ^b	-	+/-	+	+	+
↑ Ácido láctico ^c	-	+	+/-	-	+
↑ AST e ALT	(+) ^d	-	+	-	+/-
↑ CK	-	-	+	-	-
↑ Ácido úrico	-	+	+	-	-
Citopenia	-	+	-	-	-
Perda ponderal	-	+ ^f	-	-	+

Os defeitos da fosforilação oxidativa mitocondrial, a deficiência de citrina, a intolerância às proteínas com lisinúria e a deficiência de ornitina aminotransferase também podem condicionar hiperamoniémia.

^a Nos recém-nascidos, a presença de cetonúria (++ ou +++) sugere acidúria orgânica.

^b Hipoglicemia e hiperamoniémia ("pseudo-Reye") podem ser manifestações predominantes da acidúria orgânica devida a deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA líase.

^c Valores de lactato sérico (até 6mmol/L) podem ser resultado de choro e actividade muscular intensas.

^d O aumento de AST e de ALT pode estar presente mas não é uma constante nas doenças do ciclo da ureia.

^e Pode estar ausente nos recém-nascidos.

^f Ocorre apenas nos recém-nascidos.

^g Apenas o tipo B está associado a hiperamoniémia (não ocorre nos tipos A e C)

As amostras de produtos biológicos guardadas destinam-se a estudos metabólicos dirigidos: aminoácidos (sangue e urina), ácidos orgânicos (urina), ácido orótico (urina), acilcarnitinas (sangue em papel-filtro), actividade da biotinidase (sangue)..., que são essenciais para o diagnóstico diferencial etiológico definitivo. [Imagem 2]

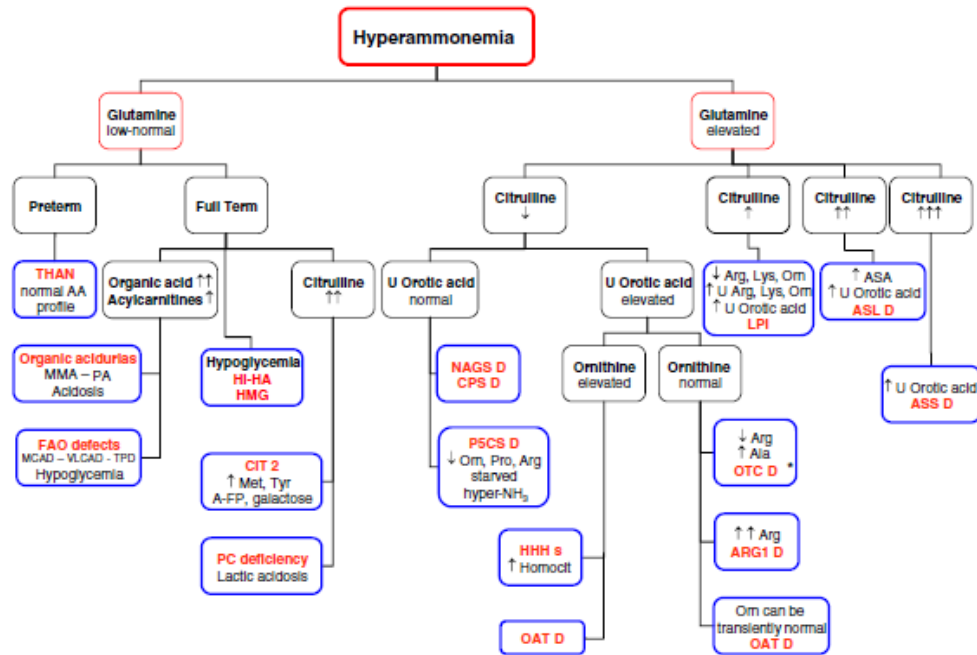


Imagem 2: Algoritmo diagnóstico de hiperamoniémia neonatal.

Em: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders; Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32. A-FP, α -fetoproteína; CIT 2, citrulinemia tipo 2; CPSD, deficiência de carbamoil fosfato sintetase 1; HI-HA, síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniémia; HMG, deficiência de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA líase; LPI, intolerância às proteínas com lisinúria; OATD, deficiência de ornitina aminotransferase; PA, acidúria propiónica; PC, piruvato carboxilase; P5CSD, deficiência de pirrolina-5-carboxilato sintetase; THAN, hiperamoniémia transitória do recém-nascido; TPD, deficiência de proteína trifuncional; U, urina. *Em alguns doentes com manifestação tardia do defeito de ornitina transcarbamoilase, os níveis de citrulina plasmática encontram-se no limite inferior do normal.

TRATAMENTO

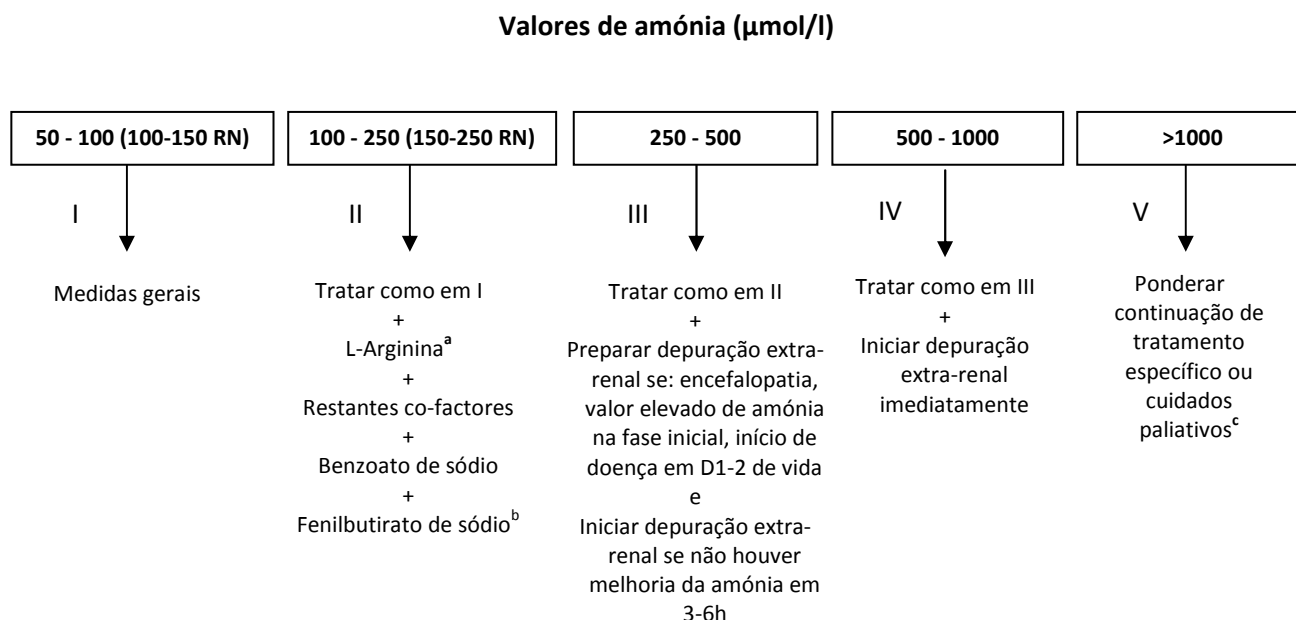
Tratamento da hiperamoniémia de etiologia desconhecida

1. *Medidas gerais:*

- Contactar centro de referência.
- Manter cuidados de estabilização do doente (ABC).
- Se não instituído anteriormente:
 - Administrar bólus de glicose a 10% - 2ml/kg.
 - Administrar bólus de soro fisiológico - 5 a 10ml/kg (20 ml/kg se choque).
- Após bólus, iniciar soro composto:
 - **Glicose a 10% e NaCl 0,9%:** 500 ml de glicose a 10% + 22 ml de NaCl a 20%, **ou glicose a 10% e NaCl 0,45%:** mistura de partes iguais de glicose a 20% e NaCl a 0,9% ou 500 ml de glicose a 10% + 11 ml de NaCl a 20%. Se recém-nascido, cargas elevadas de glicose (10 a 15mg/kg/min).
 - **Cálculo das necessidades basais e da desidratação (48h), retirando volume fornecido na ressuscitação inicial.** Não ultrapassar o volume correspondente a 150% das necessidades basais. Restringir se edema cerebral.
 - Associar KCl a 7,5% à solução de acordo com valores séricos, diurese e função renal.
- Se hiperglicemia (>170mg/dl), não reduzir o aporte de glicose mas associar perfusão de insulina (iniciar < 0,05 U/kg/h).
- **Suspender o aporte de proteínas e de lipídeos** (não mais do que 48h para evitar desnutrição e catabolismo). Reintrodução de proteínas (entérica ou parentérica) quando amónia <100µmol/l.
- Ondansetron: 0,15mg/kg, ev, 8/8h, em criança não comatosa com vômitos.
- **Fármacos proibidos:** valproato de sódio, ácido acetilsalicílico; com precaução: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e topiramato.
- Se amónia >250 µmol/l, obter acesso vascular central.
- **Monitorizar valor de amónia a cada 3h.**
- Nas hiperamoniémias de origem secundária (acidúrias orgânicas, defeitos da β-oxidação), é frequente a diminuição dos valores de amónia após instituição das medidas gerais iniciais.

2. Tratamento específico:

- Abordagem da hiperamoniémia com tratamento farmacológico e/ou medidas de depuração extra-renal de acordo com o quadro clínico-laboratorial:



^a Não administrar se suspeita de argininemia; ^b Se necessário administrar por via endovenosa, substituir o benzoato de sódio e o fenilbutirato por mistura de fenilacetato de sódio e benzoato de sódio. ^c Valores >1000 $\mu\text{mol/l}$ podem condicionar alterações neurológicas graves, embora o prognóstico dependa da duração da hiperamoniémia.

2.1 Tratamento farmacológico:

- Co-factores (Tabela 2):

L- Arginina	Bólus de 250 - 400mg/kg nas primeiras 2h; manutenção: 250 mg/kg/d (máximo de 12 g/dia)	PO, EV
N-Carbamilglutamato	Bólus de 100 mg/kg; manutenção: 100-250mg/kg/d dividido em 4 tomas	PO
Carnitina	Bólus de 100mg/Kg; manutenção: 100mg/kg/d, dividido em 4 tomas (Não administrar se cardiomiopatia, arritmia cardíaca, suspeita de defeito da β -oxidação)	EV
Biotina	10 mg/d	PO, EV
Hidroxicoalamina	1 mg/dia	IM, EV
Riboflavina	100 a 300 mg/dia	PO

- **L-Arginina:** Activa a NAGS e, deste modo, o ciclo da ureia; só as deficiências de NAGS não se activam com arginina. EV (ampolas): Diluir 20mg em 1ml de glicose a 10% (máximo de 100mg/ml); PO/SNG (saquetas; pó): Dissolver em glicose a 5 ou 10%, com concentração máxima de 1g/10ml. Pode ser administrada em Y com carnitina, benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio.

- **N-Carbamilglutamato:** Análogo do NAG, que é activador da 2ª enzima do ciclo da ureia. Diminui drasticamente a amónia nas deficiências de NAGS e quando esta se encontra inibida (ex. acidúrias orgânicas, defeitos da β -oxidação, administração de valproato de sódio, ...). PO (comprimidos de 200mg): Dissolver cada comprimido em 5 a 10 ml de água; ingerir ou administrar por sonda nasogástrica de imediato.

- **Carnitina:** EV (ampolas): Administração lenta (2-3 minutos). Não necessita de diluição prévia.

▪ **Fármacos depuradores de amónia (Tabela 3):**

Benzoato de sódio	Bólus de 250 mg/kg (se $>20\text{kg} - 5,5 \text{ g/m}^2$) nas primeiras 2h; manutenção: 250 - 500 mg/kg/d (se $>20\text{kg} - 5,5 \text{ g/m}^2/\text{dia}$) nas 24h seguintes (máximo de 12 g/dia)	EV
Fenilbutirato de sódio	Bólus de 250 mg/kg (se $>20\text{kg} - 13 \text{ g/m}^2$); manutenção: 250 - 500 mg/kg/d (se $>20\text{kg} - 13 \text{ g/m}^2/\text{dia}$) nas 24h seguintes (máximo de 20 g/dia), dividir a dose de manutenção em 4 tomas.	PO
Mistura de fenilacetato de sódio e benzoato de sódio	Bólus de 2,5 ml/kg (se $>20\text{kg} - 55 \text{ ml/m}^2$) nas primeiras 2h; manutenção: 2,5ml/kg/d (se $> 20\text{kg} - 55 \text{ ml/m}^2$) nas 24h seguintes	EV

- **Benzoato de sódio:** Conjugação do benzoato com a glicina, formando hipurato que é eliminado pela urina. 1g de benzoato de sódio = 7mEq de Na^+ . EV (ampolas; proteger da luz): Diluir 20mg em 1ml de glicose a 10% (máximo de 50mg/ml). Se doente sob depuração extra-renal, aumentar dose de manutenção para 350mg/kg/d (ou aumento proporcional para superfície corporal). Pode ser misturado com a L-arginina e fenilbutirato de sódio.

- **Fenilbutirato de sódio:** Fenilbutirato é precursor do fenilacetato que se conjuga com a glutamina, formando a fenilacetilglutamina, que é eliminada pela urina. 1g de fenilbutirato de sódio = 5,4 mEq de Na^+ . PO (granulado): Dissolver 5 g em 10 ml de água para administração por sondas nasogástricas ou de gastrostomia. Se doente sob depuração extra-renal, aumentar dose de manutenção para 350mg/kg/d (ou aumento proporcional para superfície corporal). Pode ser misturado com a L-arginina e benzoato de sódio.

- **Mistura de fenilacetato de sódio e benzoato de sódio:** 1ml = 100mg de fenilacetato de sódio e 100mg de benzoato de sódio. 1ml de solução concentrada = 1,3 mEq de Na^+ . EV (ampolas de 50mL; administrar por via central): Diluir em $\geq 25\text{mL/kg}$ de glicose a 10%. Se doente sob depuração extra-renal, aumentar dose de manutenção. Pode ser misturado com a L-arginina.

Se administrados fármacos depuradores de amónia, contabilizar sódio fornecido e monitorizar analiticamente.

2.2 Técnicas de depuração extra-renal (Tabela 4):

Técnica de depuração extra-renal	Remoção amónia (ml/min)	Tempo (h)	Notas
Diálise peritoneal	3-5	> 24	Muito pouco eficaz
Hemofiltração	8	12 – 20	Eficaz
Hemofiltração com diálise	20	7	Eficaz; preferível <5kg
Hemodiálise	30	1 – 4	Muito eficaz; preferível >10kg
ECMO com hemodiafiltração	220	<0,5	Útil se NH ₄ > 1000 µmol/L

Tratamento de descompensações agudas nas doenças do ciclo da ureia

O objectivo é diminuir o aporte de nitrogénio e simultaneamente prevenir o catabolismo das proteínas endógenas, através do fornecimento calórico adequado.

Tabela 5: Medidas terapêuticas de acordo com valor sérico de amónia.

<i>Valor de amónia</i>	<i>Atitudes terapêuticas</i>
50 – 100 µmol/l (100 – 150 RN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspende aporte de proteínas (não deve ser mantido >24-48h; reiniciar quando amónia <100µmol/L com proteínas ou aminoácidos essenciais por via entérica ou parentérica). ▪ Administrar soro composto de glicose a 10% e NaCl 0,9% ou glicose a 10% e NaCl 0,45% (cargas elevadas de glicose no RN: 10 a 15mg/kg/min). ▪ Se hiperglicemia, iniciar perfusão de insulina (<0,05 U/kg/h). ▪ Manter medicação habitual. ▪ Monitorizar amónia a cada 3 h.
100 – 250 µmol/l (150 – 250 RN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumentar a dose ou administrar por via endovenosa os fármacos: L-arginina, N-carbamilglutamato, benzoato de sódio ± fenilbutirato de sódio. Se agravamento clínico, ponderar iniciar com bólus seguido da dose de manutenção, de acordo com a Tabela 2. ▪ Associar citrulina (100 - 200 mg/kg/d) nos defeitos de NAGS, CPS 1 e OTC. ▪ Aumentar aporte calórico para 120% das necessidades energéticas ajustadas à idade: <ul style="list-style-type: none"> ○ Administração por sonda nasogástrica de soluções de carboidratos e lipídeos (Tabela 6) OU ○ Administração de lipídeos ev (1 - 3 g/kg/d), se vómitos.
250 – 500 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administrar fármacos por via endovenosa, iniciando com bólus seguido da dose de manutenção, de acordo com a Tabela 2. ▪ Preparar depuração extra-renal se: encefalopatia, valor elevado de amónia na fase inicial, início de doença em D1-2 de vida ▪ Iniciar depuração extra-renal se não houver melhoria da amónia em 3-6h.
500 – 1000 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Instituir as medidas anteriores e depuração extra-renal.
>1000 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ponderar continuação de tratamento específico ou cuidados paliativos

Tabela 6: Preparação de solução para administração entérica nos períodos de descompensação aguda.

Idade (anos)	Concentração de polímeros de glicose (g/100mL)	Energia/100ml	Volume diário total
0 – 1	10	40	150 – 200 mL/Kg
1 – 2	15	60	100 mL/Kg
2 – 6	20	80	1200 – 1500 mL
6 – 10	20	80	1500 – 2000 mL
> 10	25	100	2000 mL

Dextrinomaltose: 100g = 400 kcal (1 colher = 5g de pó = 20 kcal); PFD1®: 100g = 60 g de glicose e 32 g de lípidos = 530 kcal (1 colher = 4,5 g de pó); PFD2®: 100g = 88g de glicose e 4,8 g de lípidos = 400 kcal (1 colher = 14,9 g de pó).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Harper's Biochemistry, Twenty-four Edition. Appleton & Lange; 1996.
- 2) Häberle et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:32.
- 3) Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases – Diagnosis and Treatment, Fifth Edition:Springer; 2012.
- 4) Zschocke J, Hoffmann G. Vademecum Metabolicum. Manual de Pediatria Metabólica. Milupa. Edição em língua portuguesa (Dr Roberto Giugliani), 2007.
- 5) Grupo de Consenso reunido em Lisboa 2006 e Madrid 2007. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico e tratamento das hiperamoniemias em doentes recém-nascidos ou com mais de 30 dias de vida.
- 6) Rodrigues E, Martins E, Leão-Teles E. Urgências Pediátricas de Causa Metabólica. In: Urgência Pediátrica do Porto – Orientações clínicas, Novembro de 2010.
- 7) Clarke J. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases, Second Edition. Cambridge University Press; 2004.
- 8) Häberle J. Clinical practice: The management of hyperammonemia. Eur J Pediatr (2011) 170:21–34.