

***Doenças do ciclo da ureia***  
**Guia para doentes, pais e famílias**

*Jane Gick*



## Índice

Introdução .....	3
Função metabólica .....	4
Como é que o corpo lida com as proteínas ? .....	4
O ciclo da ureia .....	5
Quais são os sintomas .....	6
Tratamento .....	7
Objectivos do tratamento .....	7
Tratamento de emergência durante as doenças agudas .....	7
Tratamento a longo prazo .....	9
Dieta .....	9
Transplante hepático .....	10
Medicação .....	11
Como é que o meu filho adquiriu esta doença ? .....	12
Como é que isso ocorre ? .....	13
Doença ligada ao X .....	15
O que é que o futuro reserva para o meu filho ? .....	16
Gravidez .....	17
Viajar .....	18
Glossário .....	19

## Introdução

Você ou o seu filho(a) foram diagnosticados com uma doença do ciclo da ureia.

Inicialmente, qualquer informação a propósito deste tipo de doenças é difícil de compreender, especialmente num momento em que se encontra naturalmente muito preocupado e a receber uma grande quantidade de informação médica.

Ao descrever estas doenças sob a forma de folheto, terá a possibilidade de ler ao seu ritmo e depois escrever qualquer questão importante que possa querer perguntar ao seu médico especialista, enfermeiro ou nutricionista.



## Função metabólica

Para sermos indivíduos saudáveis, devemos alimentar o nosso corpo regularmente com alimentos para providenciar energia e reparar os tecidos.

Os alimentos que ingerimos são fragmentados em pequenas porções e usados para o crescimento e reparação, armazenados para serem disponibilizados em períodos de jejum ou eliminados como lixo. Contudo, esta explicação descreve o processo básico. Obviamente, é muito mais complexo.

## Como é que o corpo lida com as proteínas

Os alimentos que contêm proteínas são os ovos, leite, peixe, carne, etc. Durante a digestão, as proteínas são fragmentadas em moléculas mais pequenas ou “tijolos” a serem transportados no sangue e usados para o crescimento e reparação dos tecidos.



Aquilo que começou como um bife ou copo de leite é degradado em 20 “tijolos” individuais denominados amino-ácidos.

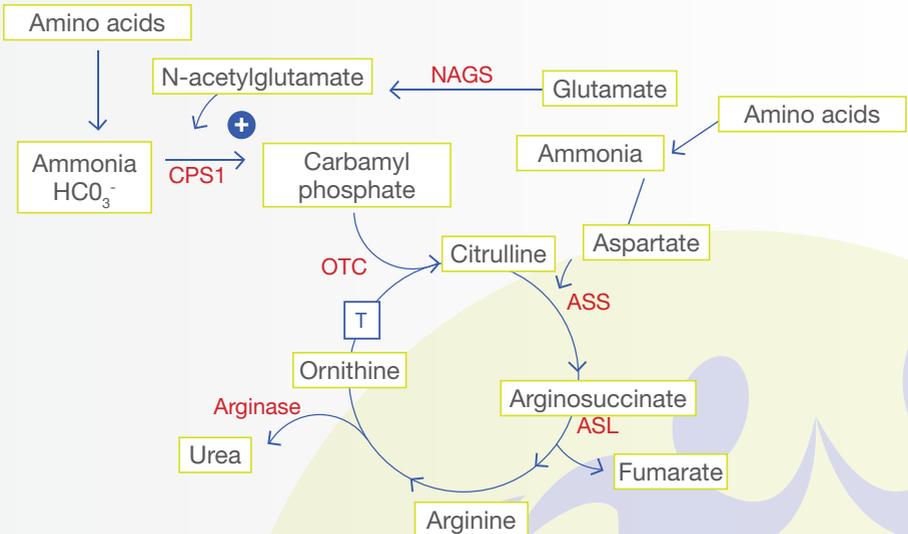
Estes amino-ácidos viajam na corrente sanguínea e são fornecidos às células onde são necessários. De uma forma geral, consumimos mais proteínas do que o corpo precisa. Assim, logo que terminamos de usar aquilo que necessitamos, o excesso é degradado por enzimas em produtos mais pequenos, incluindo amónia e ácidos orgânicos. O corpo não é capaz de tolerar grandes quantidades de amónia e ácidos orgânicos. Assim, um processo no fígado converte-os em formas inofensivas que podem ser excretadas.



## O ciclo da ureia

Depois de explicar a função básica do metabolismo das proteínas, será útil tentar compreender um pouco sobre o ciclo da ureia. Como foi previamente descrito, o corpo necessita de uma forma de eliminar a amónia. Isto é levado a cabo no fígado através de um processo contínuo denominado ciclo da ureia. À medida que o ciclo se desenrola, a amónia tóxica é alterada, passo a passo, em ureia, que é depois excretada.

O ciclo de ureia é controlado por uma série de enzimas. Nas doenças do ciclo de ureia, uma destas seis enzimas não funciona correctamente.



Os defeitos do ciclo da ureia são:

- **NAGS** – deficiência de N-acetilglutamato sintase
- **CPS1** – deficiência de carbamilo fosfato sintase
- **OTC** – deficiência de ornitina transcarbamilase
- **ASS** – citrulinemia ou deficiência de argininosuccinato sintase
- **ASL** – acidúria argininosuccínica ou deficiência de argininosuccinato liase
- **Arginase** – deficiência de arginase

## Quais são os sintomas?

Os sintomas variam de indivíduo para indivíduo e podem surgir em idades diferentes.

Durante a primeira semana de vida, um bebé pode ficar gravemente doente pois já não pode contar com a placenta da mãe para o alimentar. Uma vez estabelecidas as refeições, a ingestão de proteínas pode exceder a capacidade do ciclo da ureia. Os bebés nesta situação apresentam-se geralmente com sonolência, respiração rápida e vómitos. É provável que seja necessário um internamento no hospital para baixar o nível de amónia no sangue e ajudar o bebé na respiração.



As crianças mais velhas com doenças do ciclo da ureia podem ficar gravemente doentes, mesmo tendo tido uma infância saudável antes desta deterioração. Esta chamada “descompensação” pode ser precipitada por uma doença como uma constipação. Por vezes, um aumento súbito na quantidade de proteína ingerida, por exemplo numas férias ou numa festa, pode também precipitar este tipo de sintomas. Quando o médico colhe a história clínica, é frequente os pais referirem hábitos alimentares difíceis, sem se aperceberem que a sua criança está a seleccionar uma dieta pobre em proteínas. É usual o início de doença aguda e coma juntamente com uma história alimentar que orienta a investigação necessária para o diagnóstico de uma doença do ciclo da ureia.



Existe também um grupo de doentes mais velhos, frequentemente adolescentes, que se apresentam com episódios crónicos de vómitos e sonolência. Podem necessitar de um internamento curto no hospital onde recebem fluidos extra, geralmente por via intravenosa. É habitual que só após mais de uma admissão é que o médico fique preocupado e possa diagnosticar uma doença do ciclo da ureia após uma investigação complementar.



## Tratamento

### Objectivos do tratamento

O principal objectivo do tratamento é manter o nível de amónia sanguínea baixo, em níveis seguros. Há vários factores que podem levar a amónia sanguínea a aumentar e que incluem as infecções ou um aumento súbito na quantidade de proteínas ingeridas. Durante os períodos de doença e infecção, a resposta do organismo é quebrar as reservas para fornecer energia. Como resultado deste processo, as proteínas são também quebradas e libertadas de volta para a corrente sanguínea, o que por sua vez aumenta o nível de amónia.



### Tratamento de emergência durante as doenças agudas

Se o seu filho não se sente bem, deve ser tratado com um regime de emergência. Um regime de emergência é necessário para todos os doentes com doença do ciclo da ureia, incluindo os que são moderadamente afectados. Este tratamento é diferente de um indivíduo para outro.

Um regime de emergência é dado como uma bebida com muita glicose, por exemplo Fantomalt®. Deve ser tomada se a sua criança não está bem ou se não é capaz de tolerar a dieta normal. É uma solução inofensiva pelo que, se iniciou o regime de emergência e a recuperação é imediata não haverá quaisquer efeitos colaterais. Ao consumir estas calorias adicionais, previne-se que o corpo degrade os seus próprios tecidos para libertar energia e proteínas, tal como foi explicado anteriormente. O atraso no início do regime pode ser perigoso. Se tiver alguma dúvida ou insegurança, deve contactar a sua equipa metabólica.



O regime de emergência é prescrito para se adequar ao seu filho como indivíduo, é regularmente revisto e a força da solução aumentada com a idade e peso da criança. É importante que as instruções sejam seguidas rigorosamente durante a doença e que a criança seja capaz de tolerar a solução de glicose adequada oferecida a intervalos regulares ao longo do dia e noite.

O seu nutricionista irá aconselhá-lo acerca do regime de emergência e dar-lhe-á algumas instruções escritas.

Se enquanto estiver sob o regime de emergência, o seu filho continuar a vomitar e não parecer estar a melhorar, deverá :

- contactar o seu médico local e dirigir-se ao hospital para ser admitido
- ou ir ao Serviço de Urgência
- ou telefonar para o serviço de Pediatria que o segue (se esse serviço estiver preparado para receber uma admissão directa).

Ao ser admitido, o regime de emergência que ofereceu oralmente será convertido num soro de glicose intravenoso. Isto permitirá ao estômago descansar dos vômitos e continuar a importante solução de glicose pela veia. A solução de glicose pode depois ser reintroduzida oralmente, seguida da dieta e bebidas, de acordo com o ritmo de recuperação. Com o apoio do soro de glicose, não há necessidade de ser demasiado precipitado ao introduzir grandes volumes de bebidas. À medida que as coisas começam a melhorar, a dieta e bebidas habituais podem ser reintroduzidas gradualmente.



Enquanto estiver no hospital, será necessário colher análises sanguíneas para garantir que a bioquímica do sangue regressa ao normal. Uma das análises mede a amónia. Durante as fases de doença, ela pode rapidamente subir, pelo que é necessário verificá-la regularmente.

Se, durante o período que estiver no hospital, o seu filho não responder bem ao soro de glicose, serão necessários mais tratamentos. Se a amónia subir a níveis muito elevados irão surgir sintomas como sonolência, irritabilidade e confusão, avisando-nos de que o cérebro está a ser afectado. Para prevenir que isto aconteça pode ser necessário o tratamento com medicamentos intravenosos. O seu filho pode já estar a fazer estes medicamentos por via oral. As medicações utilizadas chamam-se fenilbutirato de sódio, benzoato de sódio e N-carbamilglutamato. (A sua acção é descrita mais à frente.) A arginina, outra medicação, é usada para ajudar o ciclo da ureia a trabalhar mais depressa na remoção da amónia. Se, depois de serem introduzidas todas estas medicações, o seu filho continuar muito doente com a amónia alta na corrente sanguínea, será necessário transferi-lo para uma Unidade de Cuidados Intensivos onde será preparada uma máquina de diálise. A diálise funciona filtrando o sangue do doente através da máquina, removendo a amónia prejudicial e devolvendo o sangue filtrado ao organismo.



## Tratamento a longo prazo

### Dieta

Os doentes diagnosticados com doenças do ciclo da ureia necessitam frequentemente de restringir as proteínas da dieta ou são aconselhados a serem prudentes com a quantidade de proteínas que ingerem.

A restrição de proteínas é importante na medida que reduz o trabalho do ciclo da ureia. O objectivo é providenciar ao organismo proteínas suficientes para permitir o crescimento e reparação dos tecidos mas, simultaneamente, reduzir as quantidades para níveis passíveis de serem tolerados pela criança. Existe uma tendência para ir reduzindo a quantidade de proteínas toleradas ao longo do tempo, porque à medida que aumenta a idade a taxa de crescimento desacelera.



O seu nutricionista irá ensiná-lo a medir as proteínas. Assim, será capaz de controlar e medir a quantidade de proteínas que são permitidas na dieta. A medição dos alimentos aplicar-se-á apenas aos alimentos com proteínas; todos os outros alimentos podem ser ingeridos livremente sem necessidade de serem pesados.

Em muitas situações, a aversão aos alimentos torna-se tão marcada que é difícil providenciar calorias suficientes oralmente. Nestas circunstâncias, torna-se essencial a utilização de uma sonda para alimentação.

A alimentação por sonda pode ser fornecida passando uma sonda muito fina através do nariz até ao estômago. Chama-se sonda nasogástrica. As sondas nasogástricas não estão recomendadas para uso a longo prazo. Se se tornar óbvio que é necessário manter este tipo de alimentação a longo prazo, pode ser necessária a inserção de uma sonda de gastrostomia. Introduce-se a sonda de gastrostomia directamente no estômago sob anestesia, como um pequeno procedimento cirúrgico. A sonda é fixada por um pequeno disco plástico logo abaixo da pele. Quando não está a ser usada para alimentação, a sonda é clampada e as roupas cobrem o local da gastrostomia.

## **Transplante hepático**

O transplante hepático tem sido cada vez mais usado no tratamento das doenças do ciclo da ureia quando os tratamentos convencionais se revelam difíceis.

## Medicação

Parte do tratamento a longo prazo para manter a amónia em níveis baixos envolve a utilização de diversos medicamentos. Estes medicamentos são usados em combinações diferentes e específicas para cada doente. Alguns doentes não precisam de quaisquer medicamentos.

**ÁCIDO CARGLÚMICO** também conhecido como **N-CARBAMYL-GLUTAMATO** : é o medicamento de escolha na deficiência de N-acetilglutamato sintase (deficiência de NAGS) para reactivar o ciclo da ureia. Também pode ser usado quando existe uma suspeita de doença do ciclo da ureia como parte do processo de investigação ou prova de tratamento.



**ARGININA** : é um amino-ácido essencial localizado no ciclo da ureia. A arginina não é utilizada na deficiência da arginase. Tomar arginina extra sob a forma de medicação irá ajudar o ciclo da ureia a trabalhar de forma mais eficiente.

**BENZOATO DE SÓDIO** : este medicamento também reduz a amónia de forma semelhante ao fenilbutirato de sódio.

**CITRULINA** : pode ser substituída pela arginina em alguns doentes. Não é usada na citrulinemia.

**FENILBUTIRATO DE SÓDIO** : este medicamento é usado para reduzir a quantidade de amónia no sangue.

*É muito importante que tome todas as medicações tal como são prescritas pelo seu médico.*

## Como é que o meu filho adquiriu esta doença?

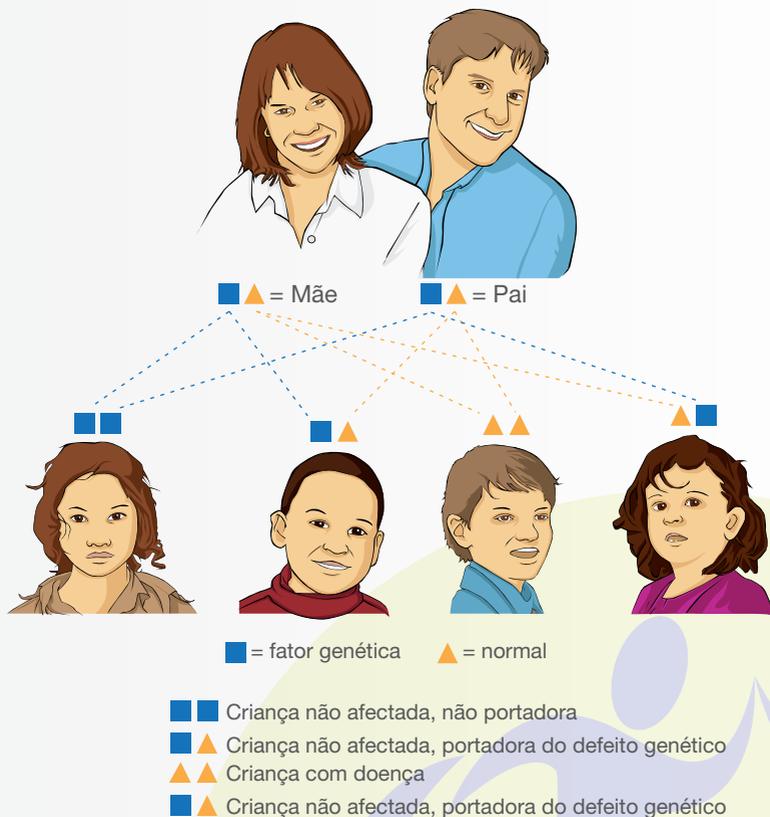
As doenças do ciclo da ureia são geralmente genéticas. Isto significa que não ocorrem por nada que possa ter ocorrido durante a gravidez. As doenças genéticas são herdadas e o padrão pelo qual o seu filho pode ter adquirido esta doença vai ser agora descrito.

Se o gene é herdado tanto da mãe como do pai, é descrito como autossómico recessivo.

No corpo humano, cada pessoa transporta aproximadamente sete defeitos na sua informação genética. Se você e o seu companheiro transportarem o mesmo defeito genético, cada vez que engravidar existe uma hipótese em quatro de que o vosso filho nasça como uma doença do ciclo da ureia.

## Como é que isto ocorre?

Este diagrama mostra-lhe como isto ocorre.



Quando uma criança é concebida, não há forma de predizer qual o óvulo e o espermatozóide que se irão unir. Na concepção, um óvulo da mãe e um espermatozóide do pai juntam-se para dar origem ao feto.

É no núcleo de cada óvulo e espermatozóide que a informação chamada ADN

é armazenada em fitas chamadas cromossomas. É esta informação que prediz a cor dos olhos, do cabelo etc e também transportará qualquer informação relacionada com uma doença genética.

## Doença ligada ao X

O género de uma pessoa é determinado pelos cromossomas sexuais. Existem dois tipos: cromossomas X e Y. Uma mulher tem dois cromossomas X e um homem tem um X e um Y.

Uma das doenças do ciclo da ureia mais comuns chama-se OTCD, que significa deficiência de ornitina transcarbamilase. É herdada como uma doença ligada ao X. Isto significa que passa dos pais para o bebé no cromossoma X. Se o bebé é feminino, e porque há dois cromossomas X, o X saudável anula o problema do X defeituoso. Mas como os homens só têm um cromossoma X este não pode ser anulado por um X normal, como no sexo feminino, e como resultado esta doença tende a ser mais grave no sexo masculino. Ocasionalmente, uma criança pode desenvolver uma doença do ciclo da ureia que não é herdada. Nestes casos, o risco de futuras crianças do casal serem afectadas é extremamente baixo. É importante para todas as doenças do ciclo da ureia, que haja um geneticista envolvido nos cuidados para estabelecer se a doença foi ou não herdada.

Ser-lhe-á proporcionada a possibilidade de contactar com um geneticista para discutir estas questões.



## O que é que o futuro reserva para o meu filho?

Como já foi descrito, a gravidade das doenças do ciclo da ureia é muito variável. Em alguns casos, a doença é tão ligeira que o especialista apenas precisa de consultar a criança anualmente. Com este grupo de doentes, o check up anual permite ao médico manter-se actualizado acerca de quaisquer alterações que possam estar a ocorrer à medida que o doente envelhece. Com o aumento da idade, pode ser necessário reduzir a ingestão de proteínas e iniciar medicação.

Para as crianças que são afectadas de forma mais grave, é importante que sejam vistas e avaliadas pela equipa metabólica de forma mais regular. É provável que os doentes mais gravemente afectados necessitem do apoio dos cuidados de saúde locais para poderem aceder a outros cuidados além do médico especialista em Metabolismo. Estes incluem assistentes sociais, terapeutas da fala, fisioterapeutas, pediatras gerais e enfermeiras de pediatria, etc.

As crianças que são gravemente afectadas podem ter dificuldades de aprendizagem e conseqüentemente precisarem de avaliação para garantir que a educação recebida se adequa à sua capacidade de aprendizagem.

## Gravidez

Embora as doenças do ciclo de ureia sejam consideradas doenças razoavelmente graves, os tratamentos estão constantemente a ser melhorados e a investigação em curso mostra que o desfecho a longo prazo destes doentes está a melhorar. Claro que isto dependerá sempre do tipo e gravidade da doença do ciclo de ureia que a pessoa tem.

Ter um bebé apto e saudável impõe um stress e cansaço significativos sobre o corpo. Numa paciente com uma doença do ciclo de ureia, a gravidez irá aumentar o nível de stress e pode causar problemas tanto na mãe como na criança se não for abordada de forma apropriada.

É aconselhado a todas as mulheres envolvidas numa relação sexual que estejam protegidas com um método contraceptivo adequado. Sempre que possível, todas as gravidezes devem ser planeadas e os cuidados iniciados a nível pré-concepcional junto do especialista.

Durante a gravidez, os cuidados serão partilhados entre o seu médico especialista e a equipa de Obstetrícia local. Isto garante que ao longo da gravidez a mãe e o bebé recebam o máximo apoio possível. É provável que seja vigiada de forma mais apertada e que o tratamento, seja a dieta ou medicação, sejam alterados.



## Viajar

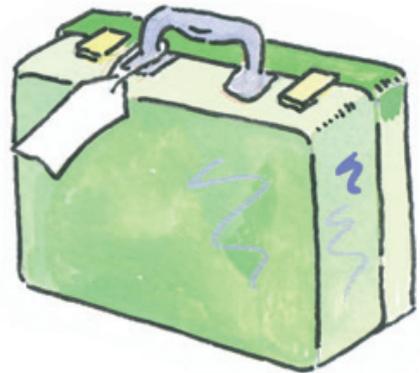


Viajar é de tal forma uma parte da vida quotidiana que não deve constituir uma barreira para o indivíduo com doença do ciclo de ureia. É sensato tomar algumas precauções se estiver a planear uma viagem mais longa ou para o estrangeiro.

Será prudente verificar que o destino dispõe de assistência médica adequada local caso adoeça enquanto está fora.

É imprescindível continuar com a dieta e medicação prescritas enquanto está fora e garantir que tem quantidades suficientes para toda a viagem.

Deverá levar consigo alguma informação acerca da natureza da sua doença. Esta pode ser fornecida pela sua equipa clínica e existem alguns cartões de emergência criados para este efeito que contêm informação específica acerca da sua doença e tratamento. Para estadias mais longas no estrangeiro, a sua equipa médica pode sugerir um médico local para orientar os seus cuidados.



## Glossário

**Agudo** : início súbito, grave

**Amino-ácidos** : as unidades formadoras (“tijolos”) das proteínas

**Amónia** : produto de degradação tóxico das proteínas no organismo

**Crónico** : a longo prazo

**Descompensação** : termo metabólico que descreve o início da doença do qual resulta a degradação de proteínas armazenadas nas células e tecidos. Geralmente, é desencadeada por diarreia e vómitos ou uma infecção ligeira.

**Eliminação** : a forma como o corpo se vê livre de produtos de degradação na urina ou fezes

**Enzima** : substância química do organismo que acelera as reacções químicas

**Gastrostomia** : tubo de alimentação que é colocado directamente através da parede do estômago

**Intravenoso** : dentro de uma veia

**Oralmente** : pela boca

**Pediatra** : médico treinado especificamente no cuidado de crianças

**Sonda nasogástrica** : tudo de alimentação que é colocado através do nariz até ao estômago

**Ureia** : a amónia é convertida em ureia, que é menos tóxica e que pode passar para a urina.

Para mais informações e contactos de associações de doentes  
[www.e-imd.org](http://www.e-imd.org).

Se tiver qualquer dúvida acerca do seu tratamento, ou de qualquer outro aspecto relativo à doença do ciclo da ureia, por favor contacte o seu médico, enfermeiro ou nutricionista.

Este folheto decorre do projecto E-IMD que recebeu financiamento da União Europeia no âmbito do Programa de Saúde. Para mais informação:  
[http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm)

O projecto E-IMD gostaria de prestar um agradecimento especial à rede Eurowilson network por ceder gentilmente as ilustrações utilizadas neste folheto  
[www.eurowilson.org](http://www.eurowilson.org)