

Hiperamonemia em Recém Nascido

Hyperammonemia in Newborns

Ana Luiza Aló Coelho Campos¹ e Antônia Ban Campos¹

Resumo: A hiperamonemia neonatal por deficiência de carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1-D) é um erro inato do metabolismo que compromete a função do ciclo da ureia, responsável pela detoxificação do nitrogênio no organismo. A deficiência dessa enzima mitocondrial leva ao acúmulo de amônia e glutamina no plasma, resultando em efeitos neurotóxicos graves, como encefalopatia progressiva, convulsões e alterações do nível de consciência. Este artigo tem como objetivo analisar a fisiopatologia da deficiência de CPS1, abordar suas manifestações clínicas e laboratoriais em recém-nascidos, e discutir aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da condição.

Abstract: Neonatal hyperammonemia due to carbamoyl phosphate synthetase I (CPS1-D) deficiency is an inborn error of metabolism that impairs the function of the urea cycle, responsible for nitrogen detoxification in the body. The deficiency of this mitochondrial enzyme leads to the accumulation of ammonia and glutamine in the plasma, resulting in severe neurotoxic effects such as progressive encephalopathy, seizures, and altered levels of consciousness. This article aims to analyze the pathophysiology of CPS1 deficiency, address its clinical and laboratory manifestations in newborns, and discuss aspects related to the diagnosis and treatment of the condition.

Introdução

A deficiência de carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1-D) é uma condição rara que se manifesta tipicamente nos primeiros dias de vida do recém-nascido, embora também possa ocorrer em apresentações mais tardias [1]. Trata-se de uma emergência metabólica potencialmente fatal caracterizada pela incapacidade do organismo em realizar de forma adequada a etapa inicial

do ciclo da ureia, levando ao acúmulo progressivo e tóxico de amônia no sangue [2]. Esse defeito resulta de mutações no gene CPS1, que codifica a enzima responsável pela condensação de amônia e bicarbonato, reação que consome ATP e é fundamental para a detoxificação do nitrogênio [1].

A manifestação clínica mais comum da CPS1-D é a hiperamonemia neonatal grave, quadro em que

¹ Graduanda do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques e monitora de Bioquímica Médica

o recém-nascido apresenta recusa alimentar, irritabilidade, vômitos, alteração do tônus muscular, convulsões e deterioração progressiva do nível de consciência, podendo evoluir rapidamente para coma e óbito [2]. A semelhança entre os sinais iniciais e aqueles observados em outras patologias neonatais, como sepse, meningite ou encefalopatia hipóxica-isquêmica, contribui para a dificuldade diagnóstica e para o atraso no reconhecimento da condição [1].

A mortalidade associada à hiperamonemia neonatal por deficiência de CPS1 é elevada, sobretudo quando o diagnóstico é feito tardiamente. Entre os sobreviventes, a taxa de sequelas neurológicas é igualmente significativa, em virtude do efeito neurotóxico da amônia sobre o sistema nervoso central em desenvolvimento [2]. Por esse motivo, a atenção médica voltada a recém-nascidos com sinais de encefalopatia deve sempre incluir a possibilidade de distúrbios metabólicos, sendo a dosagem de amônia plasmática um exame essencial para a investigação [1].

Embora a fisiopatologia da deficiência de CPS1 seja bem compreendida em relação ao bloqueio metabólico no ciclo da ureia, suas repercussões sistêmicas envolvem alterações em vias energéticas e no equilíbrio osmótico cerebral, com

impacto direto sobre a função neuronal [2]. Dessa forma, a compreensão do distúrbio é fundamental para o diagnóstico precoce, a instituição de medidas terapêuticas emergenciais e a redução da morbimortalidade associada [1].

Métodos

O presente estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa, complementada pela análise detalhada de um caso clínico de hiperamonemia neonatal associada à deficiência de carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1-D). A pesquisa bibliográfica envolveu a busca sistemática em bases de dados nacionais e internacionais, como PubMed e Scielo. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e relatório de caso, priorizando aqueles que abordavam a fisiopatologia, manifestações clínicas, achados laboratoriais e manejo terapêutico da condição. Paralelamente, a análise do caso clínico permitiu contextualizar as informações teóricas com evidências práticas, contribuindo para uma compreensão integrada da doença e de suas repercussões no recém-nascido. Complementarmente, livros clássicos de bioquímica foram consultados para embasar conceitos fundamentais do metabolismo do ciclo da ureia, garantindo que o estudo apresentasse uma abordagem ampla, atualizada e cientificamente

consistente.

Fisiopatologia

Fisiologia Normal do Ciclo da Ureia

O ciclo da ureia é a via metabólica central para a detoxificação do nitrogênio derivado da degradação de aminoácidos, um processo essencial para a manutenção da homeostase nitrogenada nos vertebrados. A amônia ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$), liberada durante a oxidação de aminoácidos, é altamente tóxica para o sistema nervoso e outros tecidos, sendo, portanto, rapidamente incorporada em compostos menos tóxicos e excretáveis, principalmente a ureia. Nos seres humanos, aproximadamente 80 a 90% do nitrogênio excretado na urina encontra-se na forma de ureia, o que ressalta a importância quantitativa e fisiológica dessa via [2].

Catabolismo de Aminoácidos e Transporte de Nitrogênio

Os aminoácidos provenientes da dieta ou da degradação proteica tecidual passam por oxidação, especialmente quando ingeridos em excesso às necessidades de síntese proteica ou durante estados de jejum prolongado. A etapa inicial do catabolismo envolve a remoção do grupo amino, geralmente por reações de transaminação catalisadas pelas aminotransferases, enzimas dependentes do piridoxal-fosfato (PLP,

derivado da vitamina B6). Nessas reações, o grupo amino é transferido para o α -cetoglutarato, formando glutamato, enquanto o esqueleto de carbono do aminoácido é convertido em α -cetoácido, que pode ser oxidado no ciclo do ácido cítrico ou servir como precursor para gliconeogênese [2][3].

O glutamato atua como ponto central no metabolismo do nitrogênio: pode doar grupos amino em reações biossintéticas ou encaminhar o nitrogênio para excreção. Em tecidos extra-hepáticos, como músculo, cérebro e rins, o excesso de amônia é incorporado em glutamina pela ação da glutamina sintetase, permitindo seu transporte seguro até o fígado. No hepatócito, a glutaminase libera íons amônio (NH_4^+) na mitocôndria, que serão posteriormente utilizados no ciclo da ureia [2].

Nos músculos esqueléticos, o transporte de nitrogênio ocorre preferencialmente pelo ciclo glicose-alanina: o grupo amino excedente é transferido ao piruvato, formando alanina, que chega ao fígado pela corrente sanguínea. Ali, a alanina doa seu grupo amino ao α -cetoglutarato, regenerando glutamato, enquanto o piruvato resultante entra na gliconeogênese, permitindo a reciclagem da glicose de volta ao músculo [2][3].

Assim, a glutamina constitui o principal transportador de amônia

no sangue, enquanto a alanina representa a principal forma de transporte de nitrogênio entre o músculo esquelético e o fígado. Esse sistema integrado garante a eliminação eficiente do excesso de nitrogênio e, ao mesmo tempo, a manutenção do metabolismo energético nos tecidos periféricos [2] [3].

O Ciclo da Ureia

O ciclo da ureia ocorre parcialmente na matriz mitocondrial e parcialmente no citosol dos hepatócitos. Ele envolve quatro enzimas principais:

1. Carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1): catalisa a condensação de amônia e bicarbonato, utilizando ATP, formando carbamoil-fosfato na mitocôndria. Essa é a etapa limitante do ciclo e requer ativação por N-acetilglutamato — um ativador alostérico produzido a partir de glutamato e acetil-CoA—, sinalizando disponibilidade de aminoácidos [2].

2. Ornitina transcarbamilase (OTC): condensa carbamoil-fosfato com ornitina, formando citrulina.

3. Argininosuccinato sintetase (ASS): no citosol, combina citrulina com aspartato, formando argininosuccinato, incorporando o segundo nitrogênio da ureia.

4. Argininosuccinase (ASL): cliva o argininosuccinato em

arginina e fumarato.

A arginina formada é então hidrolisada pela arginase, liberando ureia e regenerando ornitina, que retorna à mitocôndria para reiniciar o ciclo. Cada molécula de ureia contém dois átomos de nitrogênio: um proveniente de amônia livre e outro do aspartato, refletindo a integração entre transporte de nitrogênio e metabolismo de aminoácidos [2].

Integração Metabólica do Ciclo da Ureia

O ciclo da ureia não ocorre de forma isolada, mas em estreita conexão com outras vias metabólicas, sobretudo o ciclo do ácido cítrico. Um ponto chave dessa integração é o shunt aspartato–argininosuccinato: o fumarato gerado na clivagem do argininosuccinato é convertido em malato pela fumarase citosólica e, em seguida, oxidado a oxalacetato pela malato-desidrogenase dependente de NAD^+ . O oxalacetato pode seguir dois destinos principais: (i) ser transaminado a aspartato, retornando ao ciclo da ureia como doador de nitrogênio, ou (ii) ser utilizado na gliconeogênese, contribuindo para a manutenção da glicemia. Assim, a eliminação do excesso de nitrogênio é acoplada ao aproveitamento eficiente de intermediários do ciclo de Krebs, estabelecendo uma ligação essencial entre metabolismo energético e metabolismo do nitrogênio [2][3].

Essa integração intracelular é complementada por mecanismos interorgânicos de transporte de nitrogênio, principalmente mediados pela alanina e pela glutamina, já descritos anteriormente, que asseguram a coordenação entre fígado, músculo e outros tecidos no processo de excreção nitrogenada [2][3].

Regulação do Ciclo da ureia

A atividade do ciclo da ureia é controlada em dois níveis principais: a regulação a longo prazo, que envolve alterações na síntese das enzimas do ciclo, e a regulação a curto prazo, exercida por ativação alostérica.

No nível de longo prazo, o fluxo de nitrogênio pelo ciclo da ureia depende da disponibilidade de aminoácidos e, portanto, da dieta e do estado nutricional do organismo. Em dietas ricas em proteínas, quando os esqueletos de carbono dos aminoácidos são utilizados como combustível, há maior produção de ureia devido ao excesso de grupos amino. De modo semelhante, durante o jejum prolongado, a degradação de proteínas musculares passa a ser uma importante fonte de energia, o que também aumenta significativamente a produção de ureia. Nesses contextos, a expressão das quatro enzimas do ciclo da ureia — carbamoil-fosfa-

to sintetase I (CPS1), ornitina transcarbamilase (OTC), argininosuccinato sintetase (ASS) e argininosuccinase (ASL) — além da arginase, é induzida no fígado. Assim, animais submetidos a dietas hiperproteicas ou em jejum apresentam níveis mais elevados dessas enzimas, enquanto em dietas pobres em proteínas, sua expressão é reduzida [2].

Já em uma escala de tempo mais curta, a regulação ocorre principalmente por meio da ativação alostérica da CPS1, a primeira enzima do ciclo. Essa ativação é mediada pelo N-acetilglutamato (NAG), cuja síntese depende da ação da N-acetilglutamato sintetase sobre glutamato e acetil-CoA. A arginina, ao atuar como ativador da N-acetilglutamato sintetase, aumenta a produção de NAG e, consequentemente, estimula o ciclo da ureia, estabelecendo um mecanismo de retroalimentação positiva que ajusta a atividade do ciclo às necessidades metabólicas [2].

Além disso, o custo energético aparente do ciclo da ureia — quatro ligações ricas em energia de ATP por molécula de ureia formada — é parcialmente compensado pela integração metabólica com o ciclo do ácido cítrico. O fumarato produzido na clivagem do argininosuccinato pode ser convertido em malato e posteriormente em oxaloacetato no citosol, ou transportado para a mitocôndria, onde sua oxidação pela

malato desidrogenase gera NADH. Esse NADH, ao ser reoxidado na cadeia respiratória, produz até 2,5 moléculas de ATP, reduzindo de forma significativa o custo energético líquido da síntese de ureia [2].

Deficiência enzimática no Ciclo da ureia

Deficiências em qualquer das enzimas do ciclo da ureia podem ser potencialmente fatais, pois indivíduos afetados não toleram dietas ricas em proteínas. A ingestão excessiva de aminoácidos, acima das necessidades mínimas para síntese proteica, resulta em produção de amônia livre, altamente tóxica para o organismo, especialmente para o sistema nervoso. Quando a amônia não pode ser convertida em ureia devido à deficiência enzimática, ocorre hiperamonemia e acúmulo de intermediários específicos do ciclo, dependendo da enzima afetada. Como a maioria das etapas do ciclo é irreversível, a deficiência enzimática geralmente pode ser identificada pelo acúmulo característico de um intermediário no sangue ou na urina [2].

O ciclo da ureia depende da ação coordenada de cinco enzimas principais: CPS1, ornitina-transcarbamoilase (OTC), argininosuccinato sintetase (ASS), argininosuccinato liase (ASL) e arginase. Defeitos genéticos que reduzem ou abolem a

atividade de qualquer dessas enzimas comprometem a capacidade do fígado de eliminar nitrogênio, levando ao acúmulo de precursores do ciclo (como carbamoil-fosfato, citrulina e argininosuccinato) e de amônia, com efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso.

Essa disfunção metabólica se manifesta clinicamente por letargia, vômitos, ataxia, irritabilidade, déficit intelectual e aversão a proteínas. Como forma de armazenamento não tóxico de nitrogênio, ocorre aumento de glutamina, mas alterações metabólicas secundárias, como alcalose respiratória e risco de edema cerebral, também podem se desenvolver.

O impacto clínico depende da posição da enzima afetada no ciclo. Defeitos nas primeiras etapas, como CPS1 e OTC, causam hiperamonemia mais grave, pois nenhuma amônia é convertida em intermediários. Já defeitos em etapas posteriores, como ASS, ASL e arginase, permitem alguma remoção parcial de nitrogênio, tornando os sintomas relativamente menos agudos, embora ainda perigosos [2].

Deficiência de CPS1 (Carbamoil-fosfato-sintetase I)

A CPS1 (carbamoil-fosfato-sintetase I) é a enzima que catalisa a primeira reação do ciclo da ureia, convertendo amônia e bicarbonato

em carbamoil-fosfato nas mitocôndrias hepáticas, sendo essencial para a detoxificação do nitrogênio. A eficiência da CPS1 depende do N-acetilglutamato (NAG), ativador alostérico cuja síntese é regulada pela N-acetilglutamato sintetase a partir de acetil-CoA e glutamato, integrando sinais metabólicos relacionados à disponibilidade de aminoácidos e ao estado nutricional do organismo. Quando a CPS1 é deficiente ou ineficiente, o ciclo da ureia não consegue processar adequadamente a amônia, levando ao acúmulo massivo deste composto, altamente tóxico para o sistema nervoso central. Bioquimicamente, a ausência ou baixa eficiência da CPS1 impede a formação de carbamoil-fosfato e, consequentemente, a produção de citrulina e outros intermediários iniciais do ciclo. Como resultado, surgem hiperamonemia severa e manifestações clínicas graves, incluindo encefalopatia, letargia, vômitos, apneia, hipotermia, aversão a proteínas e déficit intelectual, frequentemente observadas logo após o nascimento. Dessa forma, a eficiência da CPS1 é crítica não apenas para o metabolismo normal do nitrogênio, mas também para a integridade do sistema nervoso central, e sua deficiência representa uma das formas mais graves de distúrbio hereditário do ciclo da ureia [2].

Hiperamonemia neonatal

A hiperamonemia neonatal é uma condição clínica grave caracterizada pela incapacidade do fígado de converter adequadamente a amônia em ureia, devido a defeitos enzimáticos no ciclo da ureia. Essa desordem geralmente se manifesta nos primeiros dias de vida e pode evoluir rapidamente para encefalopatia, convulsões e coma. Dentre as deficiências enzimáticas, a deficiência de carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1-D) se destaca como uma das mais graves, já que compromete a etapa inicial da via metabólica. Essa deficiência leva ao acúmulo de amônia e glutamina no sangue, provocando toxicidade direta ao sistema nervoso central (SNC) em desenvolvimento [1] [2]

Do ponto de vista bioquímico, a hiperamonemia neonatal decorre da falha na incorporação do nitrogênio em compostos excretáveis. Normalmente, a amônia resultante do catabolismo de aminoácidos é transportada em formas não tóxicas — glutamina e alanina — até o fígado, onde o ciclo da ureia realiza sua detoxificação. Na deficiência de CPS1, esse mecanismo falha, impedindo a formação de carbamoil-fosfato e, consequentemente, a progressão do ciclo. Como resultado, observa-se acúmulo sistêmico de amônia, redução de citrulina e aumento de glutamina, com repercussões metabólicas graves [2][3].

Clinicamente, a hiperamone-

mia neonatal pode se confundir com sepse ou encefalopatia hipóxico-isquêmica, atrasando o diagnóstico. Os sinais típicos incluem recusa alimentar, vômitos, irritabilidade, convulsões, apneia, hipotermia e progressão rápida para letargia e coma. Em alguns casos, há febre secundária ao estresse metabólico e à resposta inflamatória. Laboratorialmente, destacam-se níveis séricos de amônia muito elevados, citrulina baixa, glutamina aumentada e ausência de orotato elevado (o que diferencia CPS1-D de deficiência de OTC). Em alguns casos, observa-se lactato elevado pela depleção do ciclo de Krebs, mesmo sem hipoglicemia [1][4].

O diagnóstico precoce é crucial, pois cada hora de exposição à hiperamonemia aumenta o risco de sequelas neurológicas irreversíveis. A dosagem de amônia plasmática é o exame fundamental na suspeita de recém-nascidos com encefalopatia inexplicada. A diferenciação entre os diversos erros inatos do ciclo da ureia depende da análise de aminoácidos plasmáticos e da excreção de intermediários na urina. O tratamento deve ser instituído de forma imediata, combinando medidas dietéticas (suspensão da ingestão proteica e fornecimento de energia não proteica), farmacológicas (sequestradores de nitrogênio, como benzoato e fenilbutirato) e, em casos graves, depuração extracorpórea

por diálise. A longo prazo, dietas hipoproteicas associadas a agentes farmacológicos e, em casos refratários, transplante hepático, constituem as principais estratégias de manejo [1][5][6].

Portanto, a hiperamonemia neonatal, especialmente causada por deficiência de CPS1, deve ser reconhecida como uma emergência metabólica de alta gravidade. Seu entendimento bioquímico — centrado na falha do ciclo da ureia e nas repercussões sobre o metabolismo energético e osmótico cerebral — é essencial para a identificação rápida, tratamento imediato e prevenção de sequelas irreversíveis

Apresentações Clínicas e laboratoriais

Identificação: B.C., recém-nascido, poucos dias de vida, sexo masculino.

Queixa Principal: Desenvolveu **febre alta** ($>40^{\circ}\text{C}$), **convulsões**, **mal estado geral**, **fontanela tensa**, com encefalopatia progressiva e alteração dos níveis de consciência. Hipertonia observada no exame. Diagnósticos iniciais incluíram sepse e encefalopatia neonatal.

Informações Complementares:

Exames Laboratoriais:

Amônia plasmática aumentada de forma significativa (não detectada inicialmente, mas elevada ao longo dos primeiros 3 dias).

Lactato elevado, sem hiperglicemia.

Citrulina baixa, glutamina elevada, excreção urinária de orotato normal – típico de deficiência de CPS1 (carbamoil-fosfato sintetase).

Diagnóstico e confirmação:

Suspeita de deficiência de CPS1 (UCD tipo1).

Confirmada por análise de mutações no gene

Recém-nascidos com deficiência de carbamoyl-fosfato sintetase I (CPS1), como no caso descrito, frequentemente apresentam manifestações clínicas precoces e inespecíficas, que podem simular quadros de sepsse ou encefalopatia neonatal. Os sinais iniciais incluem febre elevada, convulsões, alteração do nível de consciência e mau estado geral. Embora a febre não seja uma manifestação direta da hiperamonemia, ela pode ocorrer em resposta ao estresse metabólico e à ativação de mediadores inflamatórios, secundários ao acúmulo de amônia, que interferem na regulação da temperatura pelo hipotálamo [4].

As convulsões são uma das manifestações neurológicas mais importantes e resultam da toxicidade da amônia sobre o sistema nervoso central. A amônia em excesso atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em glutamina pelos astrócitos, causando edema celular, aumento da osmolaridade e disfunção sináptica. Esse mecanismo também explica a progressão para encefalopatia e a redução do nível de consciência. Além disso, a depleção de α -cetoglutarato, devido ao desvio metabólico, compromete o ciclo de Krebs, reduzindo a produção de ATP e agravando a insuficiência energética neuronal [7].

A fontanela tensa observada no exame físico decorre do edema

cerebral e do aumento da pressão intracraniana. O acúmulo de glutamina dentro dos astrócitos provoca retenção de água e edema difuso, que se manifesta, em recém-nascidos, pelo abaulamento da fontanela anterior, ainda não ossificada. A hipertonia observada também é consequência do comprometimento neurológico difuso, que altera a regulação central da atividade motora.

Nos exames laboratoriais, a hiperamonemia significativa constitui o achado central, refletindo a incapacidade do fígado em realizar a etapa inicial do ciclo da ureia, dependente da CPS1. A citrulina baixa e a glutamina elevada ajudam a diferenciar a deficiência de CPS1 de outros distúrbios do ciclo da ureia. O lactato elevado, na ausência de hipoglicemia, indica comprometimento secundário do metabolismo energético, decorrente da depleção de intermediários do ciclo de Krebs, e não de um distúrbio primário da gliconeogênese. A ausência de aumento na excreção de orotato diferencia a deficiência de CPS1 da deficiência de OTC (ornitina transcarbamilase), auxiliando no diagnóstico diferencial [4][7].

Portanto, a associação de sinais clínicos — febre, convulsões, encefalopatia, alteração de consciência, fontanela abaulada e hipertonia — com o perfil laboratorial

característico constitui a apresentação típica da deficiência de CPS1 em recém-nascidos. O reconhecimento precoce dessas manifestações é fundamental para instituir intervenções terapêuticas urgentes e prevenir desfechos fatais.

Tratamento

A hiperamonemia neonatal representa uma emergência metabólica grave, frequentemente associada a defeitos enzimáticos do ciclo da ureia, como a deficiência de CPS1. O tratamento deve ser iniciado imediatamente após a suspeita clínica, pois a elevação rápida da amônia pode causar edema cerebral, convulsões e risco de morte. A primeira medida consiste na suspensão imediata da ingestão de proteínas, com o objetivo de reduzir a produção endógena de amônia a partir do catabolismo de aminoácidos. Paralelamente, administra-se glicose em altas concentrações, geralmente por via intravenosa, associada ou não a emulsões lipídicas, para fornecer energia suficiente e evitar a degradação de proteínas corporais. Após a estabilização inicial, a proteína deve ser reintroduzida em quantidades controladas, priorizando aminoácidos essenciais para garantir crescimento e manutenção da síntese proteica [1].

Além do suporte nutricional,

o tratamento farmacológico é fundamental. Utilizam-se agentes conhecidos como sequestradores de nitrogênio (“nitrogen scavengers”), como benzoato de sódio e fenilbutirato de sódio, que desviam o excesso de nitrogênio para rotas alternativas de excreção por meio da formação de compostos como hipurato e fenilacetilglutamina, eliminados pela urina. A suplementação de arginina ou citrulina é indicada em várias situações, pois contribui para manter parcialmente o funcionamento do ciclo da ureia e estimula a produção de N-acetilglutamato, ativador alostérico da CPS1. Em casos específicos, principalmente em deficiência de N-acetilglutamato sintase (NAGS) ou em algumas apresentações de deficiência parcial de CPS1, o uso de N-carbamilglutamato (NCG) mostrou-se eficaz em restaurar a atividade da enzima [5][6].

Quando as concentrações plasmáticas de amônia atingem níveis muito elevados ($> 400 \mu\text{mol/L}$) e não respondem ao tratamento clínico, torna-se necessária a depuração extracorpórea. Nos neonatos, métodos como a hemodiálise intermitente e, mais frequentemente, as terapias contínuas de substituição renal (CRRT) são recomendadas, pois permitem remoção rápida e mais estável da amônia, reduzindo o risco de lesão cerebral irreversível. Essa abordagem deve ser

considerada precocemente nos casos graves e refratários, já que o tempo de exposição à hiperamonemia é um fator crítico para o prognóstico neurológico [7].

A longo prazo, o manejo envolve dieta hipoproteica cuidadosamente balanceada, associada ao uso contínuo de agentes sequestradores de nitrogênio e suplementação adequada de aminoácidos. Esse acompanhamento deve ser rigoroso e multidisciplinar, envolvendo geneticistas, nutricionistas, pediatras e especialistas em doenças metabólicas, para ajustar continuamente a terapia às necessidades metabólicas da criança. Nos casos em que o tratamento clínico não é suficiente ou há risco elevado de recorrência de episódios hipermonêmicos graves, o transplante hepático é considerado a opção definitiva, uma vez que fornece uma fonte permanente da enzima ausente e permite retirar restrições dietéticas e farmacológicas. Evidências indicam que o transplante precoce pode melhorar significativamente a sobrevida e reduzir o risco de sequelas neurológicas permanentes [1].

Conclusão

A deficiência de carbamoil-fosfato sintetase I (CPS1-D) representa uma das formas mais graves de distúrbios do ciclo da ureia, especialmente quando se manifesta no período neonatal, caracterizada

por hiperamonemia de início precoce e risco elevado de morbimortalidade. A compreensão detalhada da fisiopatologia, marcada pelo bloqueio da etapa inicial do ciclo da ureia e pelo acúmulo de amônia neurotóxica, é essencial para orientar o diagnóstico e a instituição precoce de medidas terapêuticas. O reconhecimento rápido das manifestações clínicas e laboratoriais, aliado à dosagem de amônia plasmática, constitui etapa crítica para diferenciar a doença de outras condições neonatais de apresentação semelhante, como sepse ou encefalopatia hipóxico-isquêmica.

O tratamento da hiperamonemia neonatal por CPS1-D deve ser considerado uma emergência médica, no qual cada hora de atraso impacta diretamente no prognóstico neurológico. As estratégias terapêuticas envolvem a suspensão imediata da ingestão de proteínas, o aporte de energia não proteica, o uso de sequestradores de nitrogênio, a suplementação de aminoácidos específicos e, em casos graves, a utilização de terapias dialíticas para rápida depuração da amônia. O manejo em longo prazo exige acompanhamento multidisciplinar e rigoroso controle metabólico, sendo o transplante hepático a alternativa definitiva para pacientes refratários, com evidências crescentes de melhora na sobrevida e qualidade de vida.

Portanto, a deficiência de

CPS1, embora rara, deve ser reconhecida como uma condição de alta relevância clínica no período neonatal. O diagnóstico precoce, associado à implementação imediata e adequada das estratégias terapêuticas, é determinante para reduzir a morbimortalidade e prevenir sequelas neurológicas irreversíveis, reforçando a importância do conhecimento aprofundado da bioquímica do ciclo da ureia e de sua aplicação prática na neonatologia.

Referências Bibliográficas

- [1] Häberle, J.; Chakrapani, A.; Dixon, M.; Karall, D. Hyperammonaemia in children and adults: current consensus guidelines. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 9, p. 555–572, 2019.
- [2] Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Princípios de Bioquímica*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- [3] Rodwell, V. W., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J. & Weil, P. A. *Bioquímica Ilustrada de Harper*. 30ª ed. Porto Alegre: AMGH / McGraw-Hill, 2017. ISBN 978-85-8055-595-0.
- [4] Nelson, W. E. *Tratado de Pediatria*. 21. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.
- [5] Häberle, J.; et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 7, p. 32, 2012.
- [6] Picca, S.; et al. N-carbamylglutamate treatment for neonatal hyperammonemia due to carbamoyl phosphate synthetase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 130, n. 1, p. 50–54, 2020.
- [7] Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B. C. Goodman & Gilman: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.