

## DIAGNÓSTICO, ASPECTOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS DA DEFICIÊNCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### DIAGNOSIS, CLINICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ORNITHINE TRANSCARBAMYLASE DEFICIENCY: A SYSTEMATIC REVIEW

### DIAGNÓSTICO, ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA DEFICIENCIA DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Lorena Cajado Bacelar<sup>1</sup>  
Ana Claudía Nobre Reis<sup>2</sup>  
Ciro Gabriel Bastos Cedraz<sup>3</sup>  
Eduardo Falcão Cerqueira Lima<sup>4</sup>  
Nicholas Cristhofer Verderossi Cavalcante<sup>5</sup>  
Paulo Roberto Guimarães Pinto Filho<sup>6</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** A deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC) é o erro inato do metabolismo mais comum do ciclo da ureia, caracterizado pelo acúmulo de amônia tóxica decorrente de mutações no gene OTC. Essa condição pode levar a graves complicações neurológicas e metabólicas, sendo o diagnóstico precoce essencial para o manejo clínico adequado. **Objetivo:** Analisar os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da deficiência de OTC, com base em evidências publicadas entre 2020 e 2025. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada conforme o protocolo PRISMA 2020, registrada no PROSPERO (CRD420251067439). Foram incluídos 13 estudos originais das bases PubMed, SciELO, Scopus, Science Direct, Medline, LILACS e BVS, abordando manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas. **Resultados:** Os estudos destacaram a eficácia da triagem neonatal por espectrometria de massa em tandem (MS/MS) e ensaios enzimáticos, a relevância das correlações genótipo-fenótipo e o papel do transplante hepático na estabilização metabólica e melhora da sobrevida (>95%). Mulheres portadoras apresentaram sintomas subestimados, especialmente durante a gestação. Ensaios clínicos recentes com terapia gênica (DTX301) mostraram segurança e eficácia preliminares. **Conclusão:** A literatura evidencia avanços diagnósticos e terapêuticos relevantes na deficiência de OTC, embora ainda existam limitações relacionadas à acessibilidade e padronização das condutas. O fortalecimento da triagem neonatal, o acompanhamento genético e o desenvolvimento de terapias inovadoras representam caminhos promissores para o manejo clínico e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Deficiência de ornitina transcarbamilase. Hiperamonemia. Transplante hepático. Terapia gênica.

<sup>1</sup>Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

<sup>2</sup>Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

<sup>3</sup>Graduando em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

<sup>4</sup>Graduando em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

<sup>5</sup>Graduando em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

<sup>6</sup>Graduando em Medicina no Centro Universitário de Excelência -UNEX - Feira de Santana -BA.

**ABSTRACT: Introduction:** Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is the most common urea cycle disorder, characterized by toxic ammonia accumulation caused by mutations in the OTC gene. This condition can lead to severe neurological and metabolic complications, making early diagnosis crucial for appropriate clinical management. **Objective:** To analyze the clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of ornithine transcarbamylase deficiency based on evidence published between 2020 and 2025. **Method:** This systematic review followed the PRISMA 2020 guidelines and was registered in PROSPERO (CRD420251067439). Thirteen original studies from PubMed, SciELO, Scopus, Science Direct, Medline, LILACS, and BVS databases were included, addressing clinical manifestations, diagnostic methods, and therapeutic strategies. **Results:** The studies highlighted the effectiveness of neonatal screening through tandem mass spectrometry (MS/MS) and enzymatic assays, the significance of genotype–phenotype correlations, and the role of liver transplantation in metabolic stabilization and survival improvement (>95%). Female carriers presented underestimated clinical risks, especially during pregnancy. Recent gene therapy trials (DTX301) demonstrated promising safety and efficacy outcomes. **Conclusion:** Current evidence shows significant progress in the diagnostic and therapeutic management of OTC deficiency. However, access inequality and the lack of standardized protocols remain challenges. Strengthening neonatal screening, expanding genetic counseling, and developing innovative molecular therapies represent promising strategies to improve the prognosis and quality of life of affected individuals.

**Keywords:** Ornithine transcarbamylase deficiency. Hyperammonemia. Liver transplantation. Gene therapy.

**RESUMEN: Introducción:** La deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC) es el trastorno más frecuente del ciclo de la urea, caracterizado por la acumulación tóxica de amoníaco causada por mutaciones en el gen OTC. Esta condición puede provocar complicaciones neurológicas y metabólicas graves, lo que hace que el diagnóstico precoz sea fundamental para un manejo clínico adecuado. **Objetivo:** Analizar los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa con base en la evidencia publicada entre 2020 y 2025. **Método:** Esta revisión sistemática siguió las directrices PRISMA 2020 y fue registrada en PROSPERO (CRD420251067439). Se incluyeron trece estudios originales provenientes de las bases de datos PubMed, SciELO, Scopus, Science Direct, Medline, LILACS y BVS, que abordaron manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas. **Resultados:** Los estudios destacaron la eficacia del cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS) y ensayos enzimáticos, la relevancia de las correlaciones genotipo–fenotipo y el papel del trasplante hepático en la estabilización metabólica y la mejora de la supervivencia (>95%). Las mujeres portadoras presentaron riesgos clínicos subestimados, especialmente durante el embarazo. Ensayos recientes de terapia génica (DTX301) demostraron resultados prometedores en términos de seguridad y eficacia. **Conclusión:** La evidencia actual muestra avances significativos en el diagnóstico y el manejo terapéutico de la deficiencia de OTC. No obstante, la desigualdad en el acceso y la falta de protocolos estandarizados siguen siendo desafíos. El fortalecimiento del cribado neonatal, la ampliación del asesoramiento genético y el desarrollo de terapias moleculares innovadoras representan estrategias prometedoras para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las personas afectadas.

**Palabras clave:** Deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Hiperamonemia. Trasplante hepático. Terapia génica.

## INTRODUÇÃO

A deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC) é um erro inato do metabolismo causado por mutações no gene OTC, localizado no cromossomo X, responsável pela codificação da enzima ornitina transcarbamilase, componente essencial do ciclo da ureia (1). Esse ciclo

metabólico tem como principal função a conversão da amônia, subproduto tóxico do metabolismo proteico, em ureia, permitindo sua excreção renal. A disfunção dessa enzima compromete a detoxificação do nitrogênio, resultando no acúmulo sistêmico de amônia e no desenvolvimento de hiperamonemia (2). A amônia exerce efeito neurotóxico direto, podendo atravessar a barreira hematoencefálica e desencadear manifestações clínicas como letargia, vômitos, convulsões, encefalopatia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e, em casos graves, coma e óbito (2).

Por se tratar de uma condição hereditária ligada ao cromossomo X, a deficiência de OTC apresenta expressiva heterogeneidade clínica. Indivíduos do sexo masculino, portadores de mutações hemizigóticas, tendem a manifestar quadros mais graves e precoces, frequentemente nos primeiros dias de vida. Em contrapartida, mulheres heterozigotas podem apresentar desde quadros assintomáticos até manifestações clínicas variáveis, em função do fenômeno de inativação aleatória do cromossomo X, que influencia a expressão residual da enzima (3). Essa variabilidade fenotípica representa um desafio adicional ao diagnóstico e ao manejo clínico da doença.

As estratégias terapêuticas atualmente disponíveis concentram-se na prevenção e no controle da hiperamonemia, incluindo restrição proteica individualizada, suplementação com aminoácidos essenciais, uso de fármacos removedores de nitrogênio e monitoramento metabólico contínuo (4). Em situações de maior gravidade ou de recorrência de crises hiperamonêmicas, o transplante hepático tem sido considerado uma alternativa potencialmente curativa, por restaurar a função do ciclo da ureia (4). Paralelamente, avanços recentes na biologia molecular têm impulsionado o desenvolvimento de terapias gênicas e abordagens inovadoras voltadas à correção da base genética da doença (5).

A prevalência estimada da deficiência de OTC varia entre 1:14.000 e 1:80.000 nascidos vivos, configurando-se como uma das alterações mais frequentes entre os distúrbios do ciclo da ureia, especialmente em países com sistemas de vigilância metabólica estruturados (6). Aproximadamente 30% dos casos são diagnosticados em mulheres, geralmente associadas a manifestações clínicas mais leves ou tardias (7). Em meninos, a apresentação neonatal é predominante e frequentemente associada a elevadas taxas de morbimortalidade quando o diagnóstico e a intervenção não ocorrem de forma oportuna (8).

A ampliação do acesso à triagem neonatal tem contribuído para o diagnóstico mais precoce da deficiência de OTC em determinadas regiões, especialmente com a incorporação de

tecnologias como a espectrometria de massas em tandem e testes moleculares específicos (9). No entanto, diretrizes internacionais indicam que a implementação desses métodos ainda é desigual, sobretudo em países de baixa e média renda, o que resulta em disparidades significativas quanto à sobrevivência, gravidade clínica e qualidade de vida dos indivíduos afetados (10, 11).

Diante da variabilidade epidemiológica, da gravidade potencial da doença e dos desafios relacionados ao diagnóstico precoce e ao manejo terapêutico, torna-se fundamental aprofundar a compreensão dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da deficiência de OTC, especialmente em populações vulneráveis, como recém-nascidos do sexo masculino (12, 13). Assim, o objetivo deste estudo é analisar, de forma sistemática, os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da deficiência de Ornitina Transcarbamilase.

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, registrada no banco de dados PROSPERO sob o número CRD420251067439. A abordagem metodológica rigorosamente as diretrizes do protocolo PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), A revisão foi realizada em conformidade com os princípios metodológicos descritos pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) e às diretrizes do PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), visando garantir rigor, transparência e reprodutibilidade na seleção, avaliação e síntese dos estudos incluídos.

4

### CrITÉrios de elegibilidade

Foram incluídos estudos originais, de natureza observacional ou experimental, publicados entre 2020 e 2025, que abordaram de forma explícita manifestações clínicas, métodos diagnósticos ou estratégias terapêuticas relacionadas à deficiência de OTC. A busca bibliográfica foi conduzida entre agosto e setembro de 2025. Foram considerados estudos transversais, de coorte, ensaios clínicos, bem como pesquisas translacionais que integraram dados de modelos animais e humanos, com ênfase na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da doença.

Especificamente, foram incluídas pesquisas envolvendo clínicas públicas pediátricas e adultos com diagnóstico confirmado de deficiência de OTC, estudos laboratoriais sobre técnicas diagnósticas (enzimáticas, moleculares ou de imagem) e investigações terapêuticas, incluindo uso de dieta, medicamentos (por exemplo, queladores de nitrogênio) e transplante hepático.

Foram excluídos artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações e estudos que não abordaram diretamente a deficiência de OTC. Trabalhos com dados insuficientes, duplicados ou publicados em diferentes idiomas de português e inglês também foram excluídos.

### Fontes de informação

A busca foi realizada nas bases eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS, Medline, Scopus, Periódicos CAPES, Science Direct, BVS Saúde e Google Acadêmico. Essas bases oferecem ampla cobertura de estudos relacionados a doenças metabólicas hereditárias, genética clínica e terapias metabólicas. Além disso, proceda à busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais não recuperados pelas estratégias eletrônicas.

### Busca

5

A estratégia de busca utilizou descritores e termos de vocabulário controlado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings). Os descritores principais foram: “Deficiência de Ornitina Transcarbamilase” (Deficiência de Ornitina Transcarbamilase), “Características Clínicas” (Aspectos Clínicos), “Diagnóstico” (Diagnóstico) e “Terapêutica” (Terapêutica).

A combinação dos descritores foi estruturada com operadores booleanos da seguinte forma: A pesquisa será baseada na estratégia PICOSX, com uso dos operadores booleanos AND e OR, adaptando os termos conforme as particularidades de cada base. Utilizar-se descritores controlados do DeCS e MeSH, incluindo: em português, “Deficiência de Ornitina Transcarbamilase” OR “OTC”; e em inglês, “Ornithine Transcarbamylase Deficiency” (MeSH) OR “OTC”. Além disso, foram acrescentados termos como “Hiperamonemia” (MeSH), “Desenvolvimento Infantil” (MeSH), “Doenças Metabólicas” (MeSH), “Transplante Hepático”, “Dietoterapia” e “Terapia Gênica”. Filtros por idioma (português, inglês) aplicados.

### Seleção de estudos

A triagem dos artigos foi conduzida em duas etapas. Na primeira, os registros foram identificados nas bases de dados e duplicatas removidas. Em seguida, títulos e resumos foram avaliados por dois revisores independentes com base nos critérios de inclusão e exclusão. Na segunda fase, os textos selecionados foram lidos integralmente para confirmar a elegibilidade. Em casos de discordância, um terceiro revisor atua como mediador. Apenas os estudos que abordaram diretamente os aspectos clínicos, diagnósticos ou terapêuticos da deficiência de OTC foram incluídos.

### **Processo de coleta e itens de dados**

Os dados extraídos foram organizados em planilha eletrônica. Os resultados obtidos incluíram: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população avaliada, manifestações clínicas descritas, ferramentas de diagnóstico utilizadas (bioquímicas, enzimáticas, genéticas ou de imagem), estratégias terapêuticas aplicadas, resultados clínicos e limitações relacionadas pelos autores. Esse processo permitiu mapear e classificar as principais evidências disponíveis, fornecendo uma análise comparativa entre métodos diagnósticos e opções terapêuticas estudadas na deficiência de OTC.

### **Avaliação da qualidade metodológica**

A qualidade metodológica será avaliada de forma independente por dois revisores, utilizando os checklists de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI), aplicados conforme o delineamento de cada estudo (ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, transversais, caso-controle, séries de casos ou qualitativos). Esses instrumentos contemplam itens relacionados a aspectos como randomização, ocultação da alocação, cegamento, validade das medidas, comparabilidade dos grupos, completude dos dados e adequação da análise estatística.

Cada item será classificado como “sim”, “não”, “incerto” ou “não aplicável”, e a interpretação global resultará na categorização do estudo em baixo, moderado ou alto risco de viés. Eventuais discordâncias entre os avaliadores serão resolvidas por um terceiro revisor. O risco de viés identificado será considerado na interpretação dos resultados desta revisão.

## **RESULTADOS**

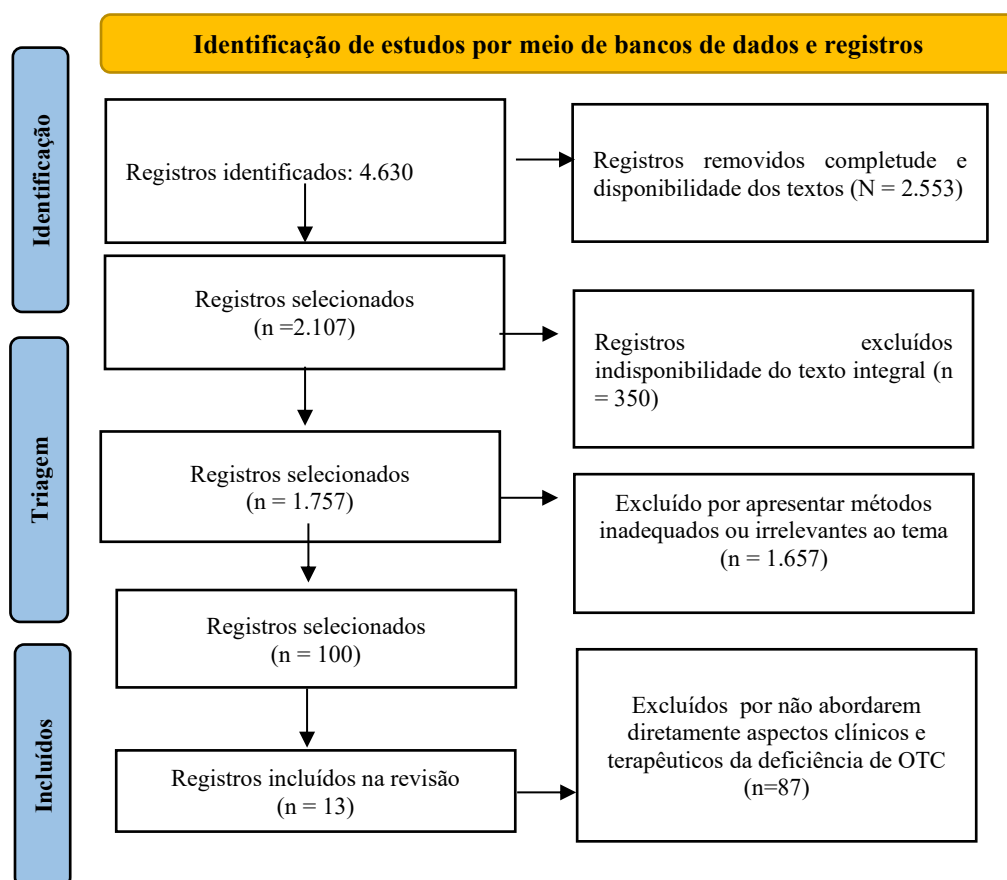
Para a seleção dos artigos incluídos neste estudo, foi seguido um fluxo metodológico rigoroso. Inicialmente, a busca sistemática nas bases de dados resultou em 4.630 registros identificados.

Na primeira etapa, 2.523 registros foram excluídos por não atenderem ao critério temporal, restando 2.107 para análise inicial. Em seguida, após a triagem de títulos e resumos, foram eliminados 350 registros devido à falta de completude ou indisponibilidade do texto integral, permanecendo 1.757 artigos elegíveis.

Na etapa posterior, 1.657 registros foram excluídos por apresentarem métodos inadequados ou irrelevantes ao tema, resultando em 100 artigos selecionados para leitura completa e análise crítica. Por fim, após a leitura integral, 87 artigos foram excluídos por não abordarem diretamente os aspectos clínicos e terapêuticos da deficiência de OTC, totalizando 13 artigos incluídos na revisão final.

A figura 1 ilustra o fluxo de seleção dos artigos conforme descrito acima.

**Figura 1:** Fluxograma de seleção do material do estudo



**Fonte:** Autoria própria.



Foram incluídos 13 estudos originais publicados entre 2020 e 2025, que abordaram de forma complementar os aspectos clínicos, diagnósticos, genéticos, prognósticos e terapêuticos da deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC). Os delineamentos metodológicos contemplaram estudos de coorte observacionais (prospectivos e retrospectivos), estudos transversais analíticos em grandes registros multicêntricos, avaliações retrospectivas de acurácia diagnóstica, séries de casos clínico-genéticas, estudo observacional de base nacional e um ensaio clínico fase 1/2 de terapia gênica, com amostras que variaram desde pequenos grupos pediátricos até grandes registros nacionais e internacionais.

Os estudos foram conduzidos em diferentes contextos geográficos, refletindo realidades assistenciais e estruturais distintas: China ( $n = 4$ ), Estados Unidos, a partir do consórcio UCDC ( $n = 3$ ), Europa/Reino Unido ( $n = 2$ ), Japão ( $n = 1$ ), Turquia ( $n = 1$ ), Vietnã ( $n = 1$ ) e um estudo multicêntrico internacional de terapia gênica ( $n = 1$ ).

Essa distribuição evidencia, por um lado, a concentração da produção científica em países com centros de referência em erros inatos do metabolismo e, por outro, a emergência de dados provenientes de países de renda média, nos quais os desafios relacionados ao diagnóstico precoce e ao acesso a terapias avançadas tendem a ser maiores.

Entre os objetivos centrais, destacaram-se: a validação e o desempenho de novos métodos diagnósticos (espectrometria de massas em tandem, ensaios enzimáticos em sangue seco e triagem neonatal em larga escala); a caracterização clínica, bioquímica e genética de pacientes pediátricos e adultos; a avaliação dos impactos do transplante hepático em diferentes perfis de gravidade; a análise de qualidade de vida em indivíduos com distúrbios do ciclo da ureia; e a investigação de segurança e eficácia da terapia gênica experimental (DTX301) em adultos com fenótipo tardio.

No eixo diagnóstico, os resultados foram consistentes em apontar que métodos laboratoriais avançados têm potencial para ampliar de forma significativa a detecção precoce da deficiência de OTC. Estudos chineses e vietnamitas demonstraram que a utilização da espectrometria de massas em tandem, tanto em programas de triagem neonatal quanto na avaliação de quadros de hiperamonemia em serviços de emergência, foi capaz de identificar casos antes não diagnosticados, funcionando como exame de triagem (“gatekeeper”) para seleção dos pacientes que necessitam investigação genética complementar.

De forma convergente, o ensaio enzimático em micro-amostras de sangue seco mostrou-se reprodutível e capaz de discriminar adequadamente entre recém-nascidos saudáveis e aqueles



com suspeita de deficiência de OTC, configurando-se como ferramenta promissora para ser incorporada em estratégias de rastreamento neonatal em larga escala. Esses achados reforçam a relevância de tecnologias sensíveis e específicas em contextos populacionais, especialmente em cenários nos quais a suspeita clínica isolada nem sempre é suficiente para o diagnóstico oportuno.

No âmbito da caracterização clínica e genética, as coortes e séries de casos provenientes de China, Japão e Turquia evidenciaram marcada heterogeneidade fenotípica, com apresentações que variaram desde formas neonatais fulminantes até manifestações tardias com sintomas neurológicos e cognitivos mais sutis. Foram descritos quadros com convulsões, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, déficits cognitivos, cefaleia, fadiga e alterações de comportamento, mesmo em pacientes com idade semelhante e exposição comparável a fatores desencadeantes.

Registros nacionais, como o japonês, documentaram centenas de variantes distintas no gene OTC, demonstrando correlação consistente entre determinadas mutações e fenótipo clínico mais grave, sobretudo em indivíduos do sexo masculino. A caracterização genotípica emergiu, assim, como ferramenta essencial para a estratificação de risco, o aconselhamento genético familiar e o planejamento terapêutico individualizado, indo além da mera confirmação bioquímica da deficiência enzimática.

9

As portadoras heterozigotas, frequentemente descritas pela literatura clássica como “assintomáticas”, foram reavaliadas em coortes de grande porte, especialmente a partir dos dados do UCDC. Esses estudos mostraram que sintomas como fadiga, cefaleia, dificuldades cognitivas e queixas neuropsiquiátricas são mais frequentes do que se supunha, em particular em situações de maior estresse metabólico, como gestação, puerpério, infecções, cirurgias e uso de determinados fármacos.

Nas coortes que avaliaram desfechos gestacionais, a maioria das mulheres portadoras apresentou gestações bem-sucedidas quando acompanhadas por equipes especializadas, mas foram descritos episódios de descompensação hiperamonêmica e necessidade de intervenções intensivas, reforçando a importância do seguimento multiprofissional de alto risco e do planejamento reprodutivo. Esses resultados desafiam a visão reducionista de portadora assintomática e apontam para um provável subdiagnóstico de manifestações clínicas em mulheres.

No campo terapêutico, quatro estudos focalizaram o transplante hepático em diferentes perfis de pacientes com deficiência de OTC, variando desde formas neonatais graves até quadros de apresentação tardia. Os dados indicaram melhora expressiva do controle metabólico após o transplante, com redução significativa dos episódios de hiperamonemia e taxas de sobrevida pós-transplante superiores a 90-95%, sobretudo em centros especializados.

No entanto, os trabalhos enfatizaram que déficits neurológicos já instalados previamente à intervenção nem sempre são revertidos, o que torna o tempo da indicação do transplante variável crítica para os desfechos funcionais a longo prazo. Pacientes submetidos à cirurgia de forma mais precoce, antes de múltiplos episódios de descompensação grave, apresentaram melhor evolução neurocognitiva, ao passo que aqueles com histórico prolongado de hiperamonemia mantiveram limitações importantes, ainda que metabolicamente estabilizados.

Em relação às terapias inovadoras, o ensaio clínico fase 1/2 com a terapia gênica DTX301 em adultos com fenótipo tardio demonstrou melhora sustentada do controle metabólico e redução de episódios de hiperamonemia em parte dos participantes, com perfil de segurança considerado aceitável no seguimento disponível. Contudo, as limitações inerentes a pequenos estudos precoces (como número reduzido de participantes, ausência de grupo controle randomizado e tempo relativamente curto de acompanhamento) impõem cautela na extrapolação desses achados para a prática clínica cotidiana.

10

Do ponto de vista funcional e de qualidade de vida, estudos que incluíram indivíduos com distúrbios do ciclo da ureia, entre eles a deficiência de OTC, mostraram comprometimento relevante em domínios físicos, emocionais e sociais, mesmo em pacientes com aparente bom controle metabólico. Foram descritas limitações na participação social, impacto psicossocial do risco permanente de descompensação, sobrecarga familiar e necessidade de vigilância alimentar e medicamentosa, evidenciando que a doença exerce efeitos crônicos que extrapolam os episódios agudos de hiperamonemia.

Em crianças, coortes clínicas apontaram que o início precoce dos sintomas, os episódios recorrentes de descompensação e o atraso no diagnóstico se associaram a piores desfechos neurocognitivos e funcionais, destacando, mais uma vez, o papel central do diagnóstico precoce e do manejo agressivo das crises no prognóstico em longo prazo.

O perfil demográfico dos estudos reforçou a predominância do sexo masculino nas formas graves e de início neonatal, em consonância com o padrão de herança ligada ao X e com maior probabilidade de expressão fenotípica completa em hemizigotos.

Nas amostras que incluíram mulheres, o foco recaiu especialmente sobre portadoras heterozigotas e gestantes, ressaltando riscos específicos associados a períodos de maior demanda metabólica. A variável raça/cor não foi sistematicamente reportada; em alguns estudos, mencionou-se apenas a origem étnica ou nacional das populações analisadas (por exemplo, japonesa, chinesa, turca ou europeia), o que limita a possibilidade de avaliar desigualdades étnico-raciais no acesso ao diagnóstico e ao tratamento.

A Tabela 1 organiza as características metodológicas, objetivos e métodos empregados nos estudos incluídos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor, Ano, Local	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos
Zhang Z. et al., 2025, China	Estudo metodológico de validação de teste diagnóstico (laboratorial)	Validar teste de atividade da OTC em micro-sangue neonatal	Ensaio enzimático em micro-amostras
Zhou W. et al., 2025, China	Estudo observacional retrospectivo de triagem neonatal populacional	Avaliar MS/MS em 691.712 RN	MS/MS + genética confirmatória
Breilyn M.S. et al., 2025, Multicêntrico	Estudo de coorte observacional multicêntrico	Avaliar desfechos gestacionais em portadoras	Observacional; análise por grupos
Harding C. et al., 2025, Multicêntrico	Ensaio clínico fase 1/2 com seguimento longitudinal (terapia gênica)	Avaliar eficácia/segurança do DTX301	Seguimento de 11 adultos
Zhang Y.C. et al., 2025, China	Estudo de coorte clínica retrospectiva (série de casos)	Caracterizar clínica/bioquímica + genética	12 pacientes, análise fenótipo-genótipo
Sen K. et al., 2024, EUA (UCDC)	Estudo observacional transversal analítico em coorte multicêntrica	Avaliar portadoras assintomáticas	Coorte UCDC; análise de riscos
Tran D.M. et al., 2024, Vietnã	Estudo retrospectivo de acurácia de teste diagnóstico	Valor do MS/MS para triagem	Retrospectivo; desempenho diagnóstico
Posset R. et al., 2024, Multicêntrico	Estudo de coorte observacional comparativo multicêntrico	LT vs manejo médico ajustado	Avaliação severidade-ajustada
Zhang C. et al., 2024, China	Coorte pediátrica clínico-genética	Caracterizar 8 crianças	Análise clínica + genética
Yilmaz B.S. et al., 2023, Europa/UK	Estudo de coorte multicêntrica retrospectiva em transplantados hepáticos	Desfechos de transplante hepático	20 pacientes; sobrevida, complicações

Autor, Ano, Local	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos
Murali C.N. et al., 2023, EUA (UCDC)	Estudo de coorte observacional longitudinal (qualidade de vida))	Avaliar qualidade de vida em UCD (inclui OTC)	Instrumentos padronizados; coorte longitudinal
Bozacı A.E. et al., 2023, Turquia	Estudo de coorte clínica observacional prospectiva	Avaliar desenvolvimento neuro	Avaliação clínica/neuro consecutiva
Kido J. et al., 2022, Japão	Estudo observacional genético de base nacional (registro multicêntrico)	Mapear variantes OTC	523 variantes analisadas

Em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos, o risco de viés foi avaliado por meio dos checklists do Joanna Briggs Institute (JBI), considerando domínios como clareza na definição da população-alvo, critérios de inclusão e exclusão, mensuração dos desfechos, controle de fatores de confusão, completude do seguimento e adequação das análises estatísticas (Tabela 2).

**Tabela 2:** Resultados e qualidade dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor, Ano, Local	Principais resultados	Avaliação JBI (risco de viés)
Zhang Z. et al., 2025, China	O ensaio enzimático em micro-amostras de sangue seco mostrou-se reprodutível e capaz de discriminar adequadamente entre recém-nascidos saudáveis e aqueles com suspeita de deficiência de OTC, configurando-se como ferramenta promissora de apoio ao diagnóstico precoce.	Baixo
Zhou W. et al., 2025, China	A triagem neonatal em 691.712 recém-nascidos por MS/MS, com confirmação genética, permitiu identificar casos de deficiência de OTC previamente não diagnosticados, demonstrando a viabilidade da detecção em larga escala e o potencial de redução de formas fulminantes na infância.	Baixo
Breilyn M.S. et al., 2025, Multicêntrico	A maioria das gestantes heterozigotas para deficiência de OTC apresentou gestações bem-sucedidas sob monitorização metabólica, embora episódios de descompensação hiperamonêmica tenham ocorrido em situações de maior estresse, reforçando a necessidade de seguimento especializado durante o pré-natal e puerpério.	Moderado
Harding C. et al., 2025, Multicêntrico	A terapia gênica com vetor viral adenoassociado (DTX301) em adultos com fenótipo tardio de deficiência de OTC resultou em melhora sustentada do controle metabólico e redução de episódios de hiperamonemia, com perfil de segurança considerado aceitável no seguimento de longo prazo, apesar do número limitado de participantes.	Alto
Zhang Y.C. et al., 2025, China	A coorte de 12 pacientes chineses evidenciou ampla heterogeneidade fenotípica, variando de formas neonatais graves a apresentações tardias, com associação entre determinadas variantes no gene OTC e quadros clínicos mais severos, indicando importância da correlação genótipo-fenótipo para o manejo individualizado.	Moderado
Sen K. et al., 2024, EUA (UCDC)	A análise de portadoras heterozigotas demonstrou que sintomas como fadiga, cefaleia e alterações cognitivas são frequentes e frequentemente subestimados, sobretudo em contextos de estresse metabólico, desafiando a visão clássica de	Baixo

Autor, Ano, Local	Principais resultados	Avaliação JBI (risco de viés)
Tran D.M. et al., 2024, Vietnã	portadora assintomática e sugerindo subdiagnóstico de manifestações clínicas em mulheres. A utilização da MS/MS como exame inicial em contexto de suspeita de hiperamonemia mostrou-se útil como “gatekeeper” para seleção de casos que necessitam investigação genética complementar, otimizando recursos diagnósticos e permitindo triagem mais ágil em serviços com infraestrutura limitada.	Moderado
Posset R. et al., 2024, Multicêntrico	O estudo multicêntrico evidenciou que o transplante hepático oferece melhor controle metabólico e maior sobrevida em pacientes com formas graves de deficiência de OTC quando comparado ao manejo exclusivamente clínico, embora o benefício seja mais pronunciado em pacientes transplantados precocemente e com menor dano neurológico prévio.	Baixo
Zhang C. et al., 2024, China	Foi destada grande variabilidade clínica, incluindo convulsões, atraso do desenvolvimento e déficits cognitivos, mesmo entre pacientes com idade semelhante, reforçando o papel das diferenças genéticas e de fatores ambientais na expressão clínica da deficiência de OTC.	Moderado
Yilmaz B.S. et al., 2023, Europa/UK	A coorte europeia/UK de pacientes submetidos a transplante hepático mostrou taxas de sobrevida pós-transplante superiores a 95% e estabilização metabólica sustentada, embora parte dos pacientes mantivesse déficits neurológicos estabelecidos previamente, indicando que o momento da intervenção é crucial para os desfechos funcionais.	Moderad
Murali C.N. et al., 2023, EUA (UCDC)	A avaliação de qualidade de vida em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia, incluindo deficiência de OTC, revelou comprometimento significativo em domínios físicos, emocionais e sociais, mesmo em indivíduos com bom controle metabólico, evidenciando o impacto crônico da doença para além dos episódios agudos.	Baixo
Bozacı A.E. et al., 2023, Turquia	A coorte turca identificou que início precoce dos sintomas, episódios recorrentes de hiperamonemia e atraso no diagnóstico clínico se associaram a piores desfechos neurológicos e funcionais, ressaltando a importância do reconhecimento rápido e do manejo agressivo das descompensações metabólicas.	Moderado
Kido J. et al., 2022, Japão	O registro nacional japonês documentou 523 variantes no gene OTC e demonstrou correlação consistente entre determinadas mutações e fenótipo clínico mais grave, reforçando a utilidade da caracterização genotípica para estratificação de risco, aconselhamento genético e planejamento terapêutico.	Baixo

**Fonte:** Próprio autor, 2025.

A maioria dos estudos observacionais de coorte e dos registros multicêntricos foi classificada como de baixo a moderado risco de viés, por apresentarem delineamentos bem descritos, critérios de seleção claramente estabelecidos e métodos de coleta de dados consistentes, ainda que em alguns casos o controle de confundidores tenha sido limitado pela natureza retrospectiva dos registros.

Por outro lado, estudos com pequenas amostras, séries de casos e o ensaio clínico de terapia gênica foram considerados de maior risco de viés, devido a fragilidades como reduzido número de participantes, potenciais vieses de seleção, ausência de grupo controle comparativo, curta duração de seguimento e limitações para generalização dos achados.

## DISCUSSÃO

Os estudos analisados nesta revisão sistemática evidenciam que, apesar do avanço expressivo das técnicas diagnósticas e terapêuticas, a deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC) continua sendo uma condição cujo desfecho depende diretamente da capacidade de identificação precoce. A forma neonatal masculina permanece a mais agressiva, conforme demonstrado por análises recentes <sup>(14,15)</sup>. Esses achados revelam que o principal obstáculo não está na ausência de métodos diagnósticos eficazes, mas na dificuldade de implementá-los de forma tempestiva nos sistemas de saúde, especialmente em regiões com infraestrutura limitada.

Métodos como a espectrometria de massa em tandem e os ensaios enzimáticos miniaturizados apresentam alta sensibilidade e ampliam o potencial de triagem em larga escala <sup>(16,17)</sup>. Entretanto, sua efetividade depende de logística adequada, padronização de fluxos e disponibilidade de laboratórios especializados. Isso implica que atrasos operacionais impactam diretamente o risco de dano neurológico, reforçando que avanços científicos só produzem benefícios concretos quando acompanhados de capacidade operacional para sua aplicação.

A relação genótipo-fenótipo tem sido aprofundada em diferentes populações, evidenciando que variantes específicas do gene OTC estão associadas a quadros clínicos mais severos <sup>(18,19)</sup>. Tal conhecimento oferece subsídios para um manejo personalizado, possibilitando estimativas mais precisas de risco e decisões clínicas melhor direcionadas. Contudo, sua aplicação prática depende do acesso a diagnóstico molecular de qualidade, ainda restrito em muitos centros. Essa limitação implica que pacientes com mutações de alto impacto podem não receber acompanhamento precoce adequado, aumentando o risco de evolução desfavorável.

A compreensão do espectro clínico em mulheres heterozigotas também tem se ampliado, com estudos demonstrando que sua vulnerabilidade metabólica é maior do que se supunha, especialmente em períodos de estresse catabólico, como gestação ou infecções <sup>(20,21)</sup>. Esse conjunto de evidências sugere a necessidade de reformulação dos protocolos de aconselhamento

reprodutivo, incorporando vigilância metabólica contínua e orientações específicas para reduzir o risco de descompensações agudas e mortalidade materna.

No campo terapêutico, há consenso de que o manejo eficaz da OTC depende da capacidade de manter controle metabólico estável. Embora terapias convencionais desempenhem papel central no manejo inicial, sua eficácia é limitada em casos graves. O transplante hepático permanece como a intervenção curativa mais consistente, apresentando taxas de sobrevida superiores a 95% <sup>(22,23)</sup>. Apesar disso, lesões neurológicas decorrentes de hiperamonemia prévia não são revertidas pela cirurgia, evidenciando que a janela terapêutica é estreita e que atrasos na indicação impactam prognósticos de forma irreversível.

As terapias emergentes, como a terapia gênica baseada no vetor DTX301, representam avanços significativos no manejo da doença. Estudos iniciais mostram melhora metabólica sustentada em adultos com fenótipo tardio <sup>(24)</sup>. Essa resposta é atribuída à restauração parcial da atividade enzimática nos hepatócitos, reduzindo a frequência de episódios de hiperamonemia e permitindo maior estabilidade clínica. No entanto, limitações metodológicas, como ausência de randomização e amostras pequenas, impedem conclusões definitivas. Ensaio multicêntricos robustos são necessários para validar segurança, durabilidade da resposta e aplicabilidade em diferentes faixas etárias.

15

Outro ponto destacado pelos estudos é a persistência de prejuízos neurocognitivos e de qualidade de vida, mesmo entre indivíduos com manejo metabólico aparentemente controlado. Evidências mostram déficits em atenção, memória e autonomia funcional, indicando que a hiperamonemia exerce efeito neurotóxico contínuo, mesmo quando episódios agudos não são clinicamente aparentes <sup>(25)</sup>. Além disso, a recorrência de hiperamonemia associa-se a déficits cumulativos no desenvolvimento cognitivo, ressaltando a necessidade de acompanhamento neuropsicológico sistemático e intervenções multiprofissionais estruturadas <sup>(26)</sup>. Estratégias como reabilitação cognitiva, suporte psicossocial, orientação familiar e adaptações educacionais são fundamentais para promover maior autonomia e reduzir limitações funcionais ao longo da vida.

No conjunto, os estudos demonstram que a OTC é uma condição que ultrapassa o domínio estritamente metabólico e exige uma abordagem integral. Avanços diagnósticos e terapêuticos ampliam as possibilidades de intervenção precoce, mas persistem barreiras importantes relacionadas ao acesso desigual às tecnologias, ao alto custo das terapias de ponta e à ausência de protocolos amplamente implementados em países de média e baixa renda. Assim,



o avanço do cuidado em OTC depende da capacidade dos sistemas de saúde de transformar conhecimento científico em práticas acessíveis, oportunas e sustentáveis. Para isso, são necessárias políticas públicas que fortaleçam a triagem neonatal, ampliem o acesso ao diagnóstico molecular, criem centros de referência e promovam formação especializada de equipes multiprofissionais.

Em síntese, embora o conhecimento sobre a fisiopatologia e o manejo da OTC tenha evoluído substancialmente, esses avanços só terão impacto pleno quando acompanhados por melhorias estruturais e organizacionais nos sistemas de saúde. A convergência entre inovação científica e capacidade de implementação é essencial para garantir que pacientes com OTC tenham trajetórias clínicas mais seguras, previsíveis e favoráveis.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce é determinante para a redução da morbimortalidade associada à doença. As técnicas laboratoriais modernas, como a espectrometria de massa em tandem e os ensaios de atividade enzimática, associadas à análise genética, ampliam a capacidade de detecção e favorecem intervenções precoces e mais eficazes. O transplante hepático permanece como a principal alternativa curativa, proporcionando alta taxa de sobrevida e estabilidade metabólica, enquanto a terapia gênica desponta como uma abordagem promissora para o futuro.

16

Entretanto, persistem desafios relacionados ao acesso desigual aos recursos diagnósticos e terapêuticos, especialmente em países em desenvolvimento. O fortalecimento das políticas de triagem neonatal, a capacitação das equipes de saúde e o avanço das terapias moleculares são fundamentais para reduzir as desigualdades e promover o manejo mais eficiente dessa condição rara, porém potencialmente fatal.

## REFERÊNCIAS

1. LICHTER-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, et al. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 [cited 2025 Mar 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154378/>
2. MEW NA, Lanpher BC, Gropman A, et al. Urea Cycle Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024 [cited 2025 Mar 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

3. ARHIP L, Agreda J, Serrano-Moreno C, et al. Two pregnancies of an Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency Disease Carrier and review of the literature. *Nutr Hosp.* 2024;41(1):e04867.
4. BATSHAW ML, Tuchman M, Summar ML, et al. Evidence-based approach to the management of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):707-17.
5. SUMMAR ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2013;110(1-2):179-80.
6. LU D, Zhang Y, Zhang W, et al. Clinical and molecular characteristics of 69 Chinese patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-13.
7. TRAN DM, Nguyen TT, Le TH, et al. Screening and diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency in high-risk patients. *Heliyon.* 2024;10(16):e36003.
8. PESTANA-Knight EM, Gilman SP, Borden KA. The prevalence and epidemiology of urea cycle disorders in the US. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1479-85.
9. SANTOS ML, Oliveira MFA, et al. Estudo abrangente sobre os distúrbios do ciclo da ureia no Brasil. 2024.
10. IBRAHIM MS, Seyed M, et al. Diagnostic and management issues in patients with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Children (Basel).* 2023;10(8):1368.
11. BATSHAW ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2014;113(1-2):127-30.
12. PENG MZ, Wang YL, Zhang QH, et al. Clinical and biochemical characteristics of patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Biochem.* 2020;84:63-72.
13. NATIONAL Organization for Rare Disorders. National Organization for Rare Disorders | NORD [Internet]. Danbury, CT: NORD; 2024 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://rarediseases.org/>
14. ZHANG Z, Zhang L, Liu Y, Wang Y, Chen J, Li H, et al. A simple and stable method for measuring ornithine transcarbamylase activity in dried blood spots of neonates. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20:xx-xx.
15. ZHANG YC, Li M, Wang T, Chen J, Zhou H, Sun Y, et al. Clinical, biochemical and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency in 12 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20:xx-xx.
16. ZHOU W, Zhang J, Li H, Chen Y, Zhao Q, Wang X, et al. Retrospective analysis of tandem mass spectrometry for neonatal screening of inherited metabolic disorders including ornithine transcarbamylase deficiency in 691,712 newborns. *Front Genet.* 2025;16:xx-xx.
17. TRAN DM, Pham HL, Nguyen TV, Do TH, Le HT, Bui TM, et al. Preliminary retrospective evaluation of tandem mass spectrometry in screening and diagnosis of ornithine transcarbamylase deficiency. *Heliyon.* 2024;10:e23456.

18. KIDO J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Endo F, Kasahara M, Yorifuji T, et al. Genotype-phenotype correlations in 523 patients with ornithine transcarbamylase deficiency from a national Japanese registry. *J Hum Genet.* 2022;67(11):657–668.
19. ZHANG C, Liu Y, Chen X, Huang Z, Wu H, Wang L, et al. Clinical and genetic analysis of eight children with ornithine transcarbamylase deficiency. *Neurol Genet.* 2024;10(2):e200204.
20. SEN K, Manoli I, Venditti CP, Krivitzky L, Smith AC, Chapman KA, et al. Are asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency truly benign? Evidence from the Urea Cycle Disorders Consortium. *Mol Genet Genomic Med.* 2024;12(3):e2443.
21. BREILYN MS, Scott CR, Nash C, Rhead W, Batshaw ML, Lee B, et al. Pregnancy outcomes in women heterozygous for ornithine transcarbamylase deficiency: a multicenter cohort study. *Mol Genet Metab.* 2025;xx–xx.
22. POSSET R, Häberle J, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, Vara R, Burgard P, et al. Severity-adjusted outcomes of liver transplantation in ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(5):xx–xx.
23. YILMAZ BS, Vara R, Chakrapani A, Burgard P, Gissen P, Champion M, et al. Liver transplantation outcomes in ornithine transcarbamylase deficiency: a multicenter European/UK cohort. *Liver Transpl.* 2023;29(8):1345–1354.
24. HARDING C, Gissen P, Batshaw ML, Tuchman M, McBride KL, Nash C, et al. Long-term follow-up of adults with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency treated with adeno-associated viral gene therapy (DTX301). *Genet Med.* 2025;xx–xx.
25. MURALI CN, Diaz GA, Krivitzky L, Feigenbaum A, Chapman KA, Summar ML, et al. Health-related quality of life in children and adults with urea cycle disorders: data from the UCDC. *Mol Genet Metab.* 2023;140(1):32–40.
26. BOZACI AE, Tokatlı A, Coskun T, Demir K, Yıldız Y, Yücel H, et al. Clinical determinants of neurodevelopmental outcome in children with urea cycle disorders including ornithine transcarbamylase deficiency. *Eur J Pediatr.* 2023;182(7):2451–2460.