



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS
COORDENAÇÃO DE BIOMEDICINA

NABLI DIAS DA SILVA

**INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE - UMA CONDIÇÃO
METABÓLICA INESPERADA**

GOIÂNIA

2020

NABLI DIAS DA SILVA

**INTOLERÂNCIA HEREDITÁRIA À FRUTOSE - UMA CONDIÇÃO
METABÓLICA INESPERADA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Pontifícia Universidade
Católica de Goiás como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da
Silva Mota

GOIÂNIA

2020

RESUMO

A intolerância hereditária à frutose (IHF) é uma doença autossômica recessiva considerada um erro inato do metabolismo da frutose, com mutação do gene ALDOB. A IHF se expressa em bebês logo após o desmame, ocasião em que se inicia a introdução de vários alimentos e sabores na dieta. Os sintomas ocorrem desde vômitos, náuseas, agitação, palidez, sudorese, tremores, letargia, dores abdominais até hipoglicemia. Este estudo tem como objetivo atualizar e acrescentar esclarecimentos sobre as necessidades de identificar a IHF dentro das doenças de interferências nutricionais e abordar diagnósticos diretivos a mesma. Este trabalho refere a uma revisão narrativa envolvendo pesquisa exploratória através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Portal CAPES, Scielo, Google Acadêmico, NCBI, PubMed, LILACS e MEDLINE. É de grande importância e necessidade maiores estudos e esclarecimentos sobre a Intolerância Hereditária a Frutose, visando que o tratamento tardio da doença pode gerar consequências irreversíveis.

Palavras-chave: Diagnóstico laboratorial. Frutosemia. Intolerâncias. Intolerância hereditária à frutose. Tratamento.

ABSTRACT

Hereditary fructose intolerance (IHF) is an autosomal recessive disease considered to be an innate error in the metabolism of fructose with a mutation of the ALDOB gene. The IHF expresses itself in babies soon after weaning, at which time the introduction of various foods and flavors in the diet begins. Symptoms range from vomiting, nausea, agitation, paleness, sweating, tremors, lethargy, abdominal pain to hypoglycaemia. This study aims to update and add clarification on the needs of identifying the IHF within the diseases of nutritional interferences and to address diagnostic diagnoses thereof. This work refers to a narrative review involving exploratory research through sources of bibliographic and electronic information from the Portal CAPES, Scielo, Google Acadêmico, NCBI, PubMed, LILACS and MEDLINE. databases. Further studies and clarifications on the Hereditary Fructose Intolerance are of great importance and need, so that the late treatment of the disease can generate irreversible consequences.

Keywords: Laboratory diagnosis. Fructosemia. Intolerances. Hereditary intolerance to fructose. Treatment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	05
2 METODOLOGIA.....	05
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	06
3.1 METABOLISMO DA FRUTOSE.....	06
3.2 INTERFERÊNCIAS METABÓLICAS RELACIONADAS À FRUTOSE.....	07
4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	08
5 TRATAMENTO E ALIMENTAÇÃO.....	09
6 DISCUSSÃO.....	12
7 CONCLUSÃO.....	13
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

A intolerância hereditária à frutose (IHF) ou frutosemia¹ é uma doença autossômica recessiva², caracterizada como erro inato do metabolismo do monossacarídeo frutose, em decorrência da mutação do gene ALDOB, localização 9p31.1³, que determina a deficiência da enzima glicolítica frutose-1,6-bisfosfato aldolase também conhecida como aldolase B, ALDB 2 e ALDO2. Em indivíduos normais, esta enzima tem como função catalisar a conversão reversível de frutose-1,6-bisfosfato em duas trioses: gliceraldeído 3-fosfato e di-hidroxiacetona fosfato³⁻⁴.

A prevalência mundial da IHF é ainda desconhecida. No entanto, sua incidência é de 1:40.000, com igual distribuição entre os sexos. Em vista de sua raridade e dificuldades práticas no diagnóstico, muitos pacientes permanecem sem diagnóstico e sofrem danos permanentes no fígado, aumentando a morbidade e, às vezes, a mortalidade³.

De forma geral, a IHF se expressa em bebês logo após o desmame, ocasião em que se inicia a introdução de vários alimentos e sabores na dieta, inclusive a inserção à base de frutose e seus derivados³. Neste período, surge como sintomas uma série de manifestações clínicas no indivíduo afetado, desde vômitos, náuseas, agitação, palidez, sudorese, tremores, letargia, dores abdominais até hipoglicemia⁵. Por serem exposições sintomáticas similares a outras intolerâncias hereditárias e não-hereditárias, demandam inicialmente, várias hipóteses diagnósticas, dificultando e tardando o tratamento⁴.

Partindo da premissa que o tratamento tardio pode gerar consequências como apatia, convulsões, hepatomegalia, atraso no desenvolvimento e até coma ao indivíduo com IHF, este estudo vem atualizar e acrescentar esclarecimentos sobre as necessidades de identificar a IHF dentro das doenças de interferências nutricionais e abordar diagnósticos diretos a mesma.

2 METODOLOGIA

Este trabalho se refere como uma revisão narrativa envolvendo pesquisa descritiva exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Portal CAPES, Scielo, Google Acadêmico, NCBI, PubMed, LILACS e MEDLINE. SciELO, PubMed e LILACS e Google Acadêmico. Foram utilizadas como estratégia de busca as palavras-chave, no

idioma português: Diagnóstico laboratorial, fructosemia, Intolerâncias, Intolerância hereditária à frutose, tratamento e, no idioma inglês: Laboratory diagnosis. Fructosemia. Intolerances. Hereditary intolerance to fructose. Treatment.

Para inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica.

Os critérios de inclusão dos estudos foram artigos publicados entre os anos de 2016 e 2020 que abordaram as características identificadoras da IHF. Foram utilizados como critérios de exclusão a não abordagem direta do tema, a não disponibilidade do artigo na sua íntegra e a não originalidade do artigo.

3 REVISÃO DE LITERATURA,

A frutose ($C_6H_{12}O_6$), também conhecida como levulose, é um isômero da glicose encontrado em vegetais, frutas e alguns alimentos naturais e industrializados. É constituinte da sacarose (b-D-Frutofuranosil a-D-glicopiranosida) e de outros polímeros denominados fructans ou inulina⁶.

Este monossacarídeo não requer clivagem enzimática para ser absorvido intracelularmente. No processo de “ingestão”, é transportado através do epitélio intestinal por transporte passivo de difusão facilitada intermediado pelo transportador GLUT5. Após a absorção, é encaminhada pela membrana basolateral, com auxílio do transportador GLUT2, para a circulação sanguínea via portal tendo como destino, as células hepáticas iniciando sua metabolização⁶.

A capacidade de absorção da frutose pela espécie *homo sapiens* é variável (cerca de 15 g em indivíduos adultos); contudo, pode ser aumentada, caso seja ingerida em conjunto com a glicose ou sob a forma de sacarose; pois durante a absorção desses carboidratos, ocorre abertura de pequenas junções com movimentos de fluido luminal por meio de vias paracelulares, os quais aumentam a absorção em 29%¹.

3.1 METABOLISMO DA FRUTOSE

A frutose é primariamente metabolizada no fígado, apesar do intestino e os rins possuírem enzimas necessárias para o seu catabolismo. No hepatócito, a frutose é rapidamente fosforilada no carbono 1 em uma reação mediada pela

frutoquinase ou cetoquinase, ou no carbono 6, em uma reação mediada pela hexoquinase. A maior parte da frutose é fosforilada no carbono 1, pois a hexoquinase tem maior afinidade com a glicose⁷.

A frutose-1 fosfato é cindida em duas trioses, diidroxiacetona e gliceraldeído-fosfato, em uma reação mediada pela aldolase B. Essas duas trioses poderão seguir três caminhos distintos, com finalidades diferentes⁶:

- participar da via glicolítica fornecendo piruvato e liberando energia;
- serem reduzidas até glicerol, necessário para a síntese de triacilgliceróis, fosfolipídios e outros lipídios;
- serem condensadas até formar a frutose-1,6-difosfato e, a partir desta, formar glicose ou glicogênio⁶.

As etapas iniciais do metabolismo da frutose não são dependentes de insulina, e conseqüentemente, serão metabolizadas sem exigir a secreção desse hormônio e sem influência significativa na glicemia pós-prandial. Apesar do seu metabolismo hepático primário, se sabe que parte da frutose parece ser diretamente metabolizada nos enterócitos, onde é convertida em lactato e glicose¹.

A frutose é muito conhecida como possível substituta da glicose na dieta dos diabéticos⁶; além de ser produzida a partir do sorbitol. Isso ocorre quando esse poliol é oxidado pela enzima sorbitol-desidrogenase. O sorbitol está presente em várias plantas, em particular na família das Rosáceas (maçãs, peras, cerejas, ameixas e abricós). Outras fontes deste elemento são doces, balas de menta, goma de mascar, alimentos e sucos dietéticos⁶.

3.2 INTERFERÊNCIAS METABÓLICAS RELACIONADAS À FRUTOSE

Por a frutose ser submetida a diferentes enzimas durante o processo, seja anabólico, seja catabólico, erros inatos do metabolismo (EIM) podem surgir durante a realização destes procedimentos, gerando toxicidade no organismo e similaridade nos sintomas e sinais. Com este fato justifica-se o porquê da dificuldade da constatação clínica imediata da IHF, onde a falta de aldolase B, levará a um excesso de F-1-P que inibirá a gliconeogênese, a glicogenólise e a glicólise, levando a uma série de complicações no córtex renal, fígado e intestino delgado. Neste caso, quanto o indivíduo é exposto à frutose apresenta hipoglicemia⁸.

A IHF é herdada por herança autossômica recessiva, sendo constatadas, até o momento, 65 mutações no gene ALDOB, onde as mais comuns correspondem a

A14pp, A174d, n334K, c.448G, c.524C e c1005C, sendo a primeira, a responsável por 50% dos casos registrados^{1, 6, 9}. Em um estudo brasileiro com quatro pacientes com IHF, a mutação mais frequente foi c.524C³.

Outros dois EIMs conhecidos que envolvem este monossacarídeo são:

- Frutossúria essencial ou benigna - Devido à deficiência de frutocinase ou cetohecoquinase (KHK), no qual leva a um prejuízo no metabolismo da frutose por meio da via principal F-1-P, sendo assim a frutose é metabolizada parcialmente e se converterá em frutose-6-fosfato (F-6-P) sendo a via alternativa, no tecido adiposo e músculo^{4, 6, 9};
- Intolerância à frutose (IF), devido a deficiência de frutose-1,6-bisfosfatase ou causa secundária, Esta deficiência faz com que o fígado só possa produzir glicose a partir do glicogênio enquanto continuarem suas reservas. Esta enzima faz a condensação das trioses em frutose-1,6-difosfato para a formação de glicose a partir de outras fontes que não a glicose. Esta intolerância é caracterizada por um quadro de má absorção⁶.

Formas de interferências não-EIM podem estar relacionadas à frutose, Dentre estas temos a má absorção de frutose, cuja característica corresponde a um defeito em absorver completamente a frutose, tendo como causa a redução e mutações no GLUT5, que é o transportador específico da frutose e responsável pelo transporte da mesma no intestino delgado. Essa mutação aumenta o influxo de água no lúmen e leva á propulsão rápida para o cólon, gerando uma produção de gás^{9- 13}.

4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A IHF apresenta problemas de diagnóstico devido às manifestações clínicas inespecíficas. A sua investigação diagnóstica, após análise do histórico do paciente inclui:

- **Pesquisa de frutose na urina** – A presença de frutose na urina indica alterações no metabolismo da mesma. A frutossúria é um achado raro. A urina é de jato médio e deve ser a primeira da manhã. É um método colorimétrico, usado normalmente a cromatografia em camada fina, quantificados enzimaticamente⁴;
- **Dosagem de fosfato inorgânico sérico e de glicose sanguínea após a infusão intravenosa de substâncias contendo frutose.** Método invasivo,

sendo realizadas dosagens onde se espera promoção de hipoglicemia, queda acentuada e prolongada no fosfato inorgânico plasmático⁵;

- **Doseamento enzimático em biópsia hepática ou biópsia intestinal.** Método utilizado com o intuito de verificar presença e atividade da aldolase B com posterior aplicação da técnica de Reação em cadeia de polimerase (PCR) que avalia a presença de alelo mutante do gene ALDOB⁵⁻⁶;
- **Teste de Hidrogênio Expirado.** É considerado como um teste que apresenta alta sensibilidade e especificidade¹⁴. Após jejum noturno, amostras de ar expirado são coletadas para medir o valor da linha de base H₂. Posteriormente, ingere-se uma carga de carboidrato oral (frutose) em solução aquosa a 10% e amostras de ar são coletadas a cada 15 minutos durante a primeira hora e a cada 30 minutos na segunda hora do teste, para completar no total 2 horas para cada teste. Um aumento da respiração H₂ de pelo menos 20 ppm acima da linha de base é interpretado como um resultado de teste positivo (má absorção), sendo a intolerância diagnosticada caso o paciente tenha mostrado, durante a realização do teste e/ou até 8 horas após o mesmo, distensão ou dor abdominais e/ou diarreia¹⁴.

5 TRATAMENTO DA IHF E ALIMENTAÇÃO

O pilar do tratamento após o diagnóstico confirmatório de IHF consiste na aplicação de dieta restritiva e suspensiva definitivamente de frutose, sacarose e/ou sorbitol com concomitante inclusão de vitaminas hidrossolúveis (C e B12), restrição de vegetais³ e aplicação intravenosa de glicose^{5,9}.

Em razão de muitos alimentos apresentarem as substâncias acima descritas, se faz necessário acompanhamento nutricional com profissional familiarizado em doenças metabólicas, Gainon & Silva¹⁵, registram que há na literatura a recomendação de que a frutose pode ser mais flexível na adolescência ou na vida adulta variando de 20 a 40 mg/kg/dia, podendo atingir até 1500 mg/dia.¹⁵. Reforça-se que, nestas situações, deve ser evitada ingestão alcoólica em decorrência do seu poder inibitório na gliconeogênese⁶. A **Tabela 01** apresenta alguns alimentos permitidos e proibidos no tratamento da HIF

Tabela 01 – RELAÇÃO DE ALIMENTOS PERMITIDOS E PROIBIDOS PARA

INDIVÍDUOS COM IHF.

ALIMENTOS	PERMITIDO	PROIBIDO
ADOÇANTES	Glicose, xarope de glicose, polímeros de glicose, maltose, aspartame, maltodextrina e dextrose, ciclamato, extratos de malte, lactose.	Açúcar/ sacarose, frutose, sorbitol, álcool, xarope de glicose hidrogenada, isomalte, açúcar invertido, sucrose, sucralose, manitol, rapadura, xilitol.
AÇÚCARES	Glicose, maltose, dextrina-maltose, cacau não açucarado, doces caseiros (com leite natural, sem açúcar, farinha de trigo, ovos, manteiga, glicose), cremes caseiros com glicose.	Mel, bombons, confeitos, marmelada, castanha, açúcar de cana, beterraba, chocolates e cacau com açúcar.
BEBIDAS	Café e chá sem açúcar e outras bebidas que contenham os açúcares permitidos, água mineral.	Sumos e outras bebidas com adição de açúcar e adoçantes não permitidos. Bebidas alcoólicas, bebidas lácteas com açúcar, limonadas, sodas, xaropes com frutas, cidras, sucos de frutas e achocolatados..
FARINÁCEOS	Farinha de mandioca, farinha de trigo, arroz branco cozido, macarrão, farinha de milho (fubá), tapioca, centeio: aveia, farinha de arroz, farelo de trigo.	Cereais matinais, germe de trigo, farinha de soja.
	Leite de vaca sem açúcar, iogurte natural, queijo branco sem açúcar,	Iogurte com frutas, leites e produtos lácteos com adição de açúcar, leite de soja, leite

LATICINEOS	queijos naturais, leite materno, fórmulas infantis sem sacarose, leite em pó e leite de cabra.	condensado, sorvetes.
BATATA	Batatas novas, maduras, porem deixadas ao ar livre por 10 dias.	Batata em conserva.
FRUTAS	Nenhuma	Todas as frutas, doces e geleias de frutas., sumos de frutas e todos os produtos que contenham fruta.
CORDURAS	Manteiga, margarina, azeite, óleo toucinho, banha	Nenhuma
MOLHOS E CONDIMENTOS	Sal, pimenta, maionese caseira, vinagre, óleo, ovos, gelatina, outros molhos sem açúcar.	Cebola, pepino pequeno, Ketchup, canela, baunilha, molhos comerciais, mostarda e outros molhos com açúcar.
MISCELÂNEA	Pipoca, gelatina dietética.	Amêndoas, nozes, coco, chocolates, essências.
CARNES	Carne bovina, porco, frango, peru, vísceras.	Presunto, fiambre, bacon, salsichas, bolos de carne ou qualquer tipo de carne em que se use açúcar na sua confecção.
PRODUTOS HORTÍCOLAS	(<0,1g frutose/porção): brócolis, alface, espinafre, escarola, aipo, vagem, salada verde, abobrinha, agrião, Feijão preto, chicória, couve flor, rabanete,	Todos os outros legumes, frescos ou em conserva. Legumes secos, grão de bico, lentilhas, lava e ervilhas secas, cenoura, cebola, repolho, ervilha, jerimum, batata doce, tomate e

	pimentão verde, pepino, abobrinha, brócolis e milho (usar com moderação).	enlatados com açúcar.
SOBREMESAS	Bolos, bolachas, gelados e outras sobremesas confeccionadas sem os açúcares não permitidos.	Qualquer sobremesa que contenha mel, açúcar, frutose, ou sorbitol na sua constituição tais como bolos, bolachas, pudins, gelados e outras.

Fonte: Gainon & Silva¹⁵, 2016. Modificada.

Nas situações de crises de hipoglicemia e acidose metabólica, o tratamento é realizado através de infusão de glicose e bicarbonato. A terapia de manutenção se equivale a evitar o jejum prolongado e o fornecimento de dieta adequada durante os episódios febris. Esta atuação previne o surgimento da lesão hepática aguda¹⁶.

6 DISCUSSÃO

Dados estatísticos e avaliações nacionais da IHF são escassos no cenário da saúde brasileira. Este fato ocorre devido o Ministério da Saúde (MS) não ter a doença inserida dentro do programa de Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB), isto equivale que, dentro das unidades de acompanhamento/tratamento espalhadas na nação, não há direcionamentos e registros para a IHF, ou seja, não há relatórios de saúde disponibilizados a fim de gerar funcionalidade e cadastro na Classificação Internacional de Doenças – CIC-10, e, conseqüentemente não há recursos específicos para atendimento aos pacientes com frutosemia dentro do contexto do Sistema Único de Saúde (SUS)³⁻⁶.

Acredita-se que a IHF é subdiagnosticada por causa do espectro amplo e inespecífico dos seus sintomas. A IHF pode ser confundida com outras doenças de sintomatologias próximas; similares, tais como a síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar, a má absorção da frutose, tirosemia, galactosemia, distúrbios do armazenamento de glicogênio, doença de Wilson,

distúrbios da cadeia respiratória, hepatites, hepatites tóxicas, tumores hepáticos, infecção intrauterina e até sepse¹⁷⁻¹⁸.

Outro fator que impede a avaliação prévia da IHF corresponde à associação com outras intolerâncias a outros açúcares, que, por a ALDOB ter variáveis de expressão gênica, pode ficar obscura e fazer com que as outras sejam diagnosticadas precocemente. Diante deste fato, a IHF tende a se agravar no paciente. Um exemplo clássico desta situação é quando o paciente apresenta intolerância à lactose e IHF¹⁸.

7 CONCLUSÃO

Em detrimento da sintomatologia expressa na IHF acredita-se que o número de afetados seja significativo na população; o que demanda buscar mecanismos de atendimentos mais detalhados, uma anamnese mais aprimorada e inserção de programas capazes de diagnosticá-la previamente, evitando assim, os danos quando ocorre tratamento tardio.

A IHF é uma doença que, apesar de gênico-hereditária, pode ser detectável a contento, minimizando sofrimentos e proporcionando uma vida feliz e harmoniosa a seus afetados, bastando aplicar uma alimentação diretiva com isenção de frutose diariamente.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim MS, Moo JS, Kim MJ, seong MW, Park SS, Ko JS. Hereditary Fructose Intolerance Diagnosed in Adulthood. *Gut and Live*. 2020;11(1):1-4.
2. Costa A, Roman SS, Cichota LC, Brock F, Denti IA. Efeitos da fructosemia induzida na gestação e na prole de ratas wistar. *Perspectiva*. 2018;42(157):37-48.
3. Valadares ER, Cruz AF, Adelino TER, Kanufre VC, Ribeiro MC, Penido MGG et al. Hereditary fructose intolerance in brazilian patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;1(1):35-8.
4. Lausanne CH. Inborn errors of fructose metabolism: What can we learn from them. *Received Accepted Published*. 2017;9(1):356.
5. Li Q, LI y, Xu J, Wang S, Xu Y, li X et al. Aldolase B Overexpression in Associated with Poor Prognosis and Promotes Tumor Progression by Epythelial-

Mesenchymal Transition in Colorectal Adenocarcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017; 42:357-406..

6. Barreiros RC, Bossolan G, Petean CE. Fructose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados *Rev. Nutr.* 2015;18(3):377-89,
7. He J, Jin Y, Chen Y, Yao HB, Xia YJ, Ma WW et al. Downregulation of a1DOB is associated with poor prognosis of patients with gastric câncer. *OncoTargets and Therapy* 2016;9(1):12-9.
8. Davit-Spraul A, Costa C, Zater M, Habes D, Berthelot J, Broué P et al. Hereditary Fructose Intolerance Frequency and Spectrum Mutations of the Aldolase B Gene in a Large Patients Cohort from France – Identification of Eight New Mutations. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2018; 94(1): 443–7.
9. Allen RJ, Musante C. Mathematical analysis of adaptations to the metabolic fate of fructose in essential fructosuria subjects. *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 2018;2(1):18-23.
10. Fedewa A, Rao SS. Fructose intolerance, fructan intolerance and FODMAPs *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(1):370.
11. Latulippe ME, Skoog SM. Fructose Malabsorption and Intolerance: Effects of Fructose with and without Simultaneous Glucose Ingestion, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;51:583–92.
12. Menta M, Beg M. Fructose Intolerance: Cause or Cure of Chronic Functional Constipation. *Global Pediatric Health*. 2018;5(1):1–5
13. Coffee EM, Yerkes L, Ewen EP, Zee T, Tolan R. Increased Prevalence of Mutation null Alleles that cause hereditary Fructose Intolerance in the American Population. *J Inher Metab Dis*. 2016;33(1):33–42.
14. Coffee em, Tolan R. Mutations in the Promoter Region of the Aldolase B Gene that cause Hereditary Fructose Intolerance. *J Inher Metab Dis* . 2016;33(6):715–725.
15. Gaino NM, Silva MV. Consumo de Fructose e Impacto na Saúde Humana. *Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas*. 2017;18(2):88-9.
16. Ferreira DS, Brtchini DF, Filho Ln, Ferreira RCV. Metabolismo da Fructose e a sua relação com a Síndrome Metabólica e Esteatose Hepática não-alcoólica. *Revista Saúde Uni Toledo*. 2018; 1(2): 93-103..
17. Brucker WL, Berry GT. Inborn Errors of Metabolism with Hepatopathy. *Pediatr Clin N Am* 2018;65(1):337-52.

18. Pinto WJ. Livro Bioquímica Vlnica. Guanabara Koogan ,1º edição .RJ. 2017:209- 213.