



DOENÇAS METABÓLICAS EM NEONATOS: AVANÇOS NO RASTREAMENTO E MELHORES PRÁTICAS DE MANEJO

Brenda Menezes¹, Daniele Buitrago de Souza², Ecimar Gonçalves da Silva Júnior³, Catharine Garcia Lopes⁴.

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2645-2653>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 21 de Setembro de 2024.

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Este artigo tem como objetivo revisar a literatura médica vigente sobre os avanços no rastreamento neonatal e nas práticas de manejo de doenças metabólicas em neonatos, buscando identificar as tecnologias mais recentes e as intervenções terapêuticas mais eficazes para melhorar os resultados de saúde nessa população. Para tanto, utilizou-se os indexadores Google Scholar, Scopus e Web of Science, selecionando artigos com base em critérios específicos, como publicações nos últimos 20 anos e relevância para o tema, a partir dos termos "doenças metabólicas neonatais", "rastreamento neonatal", "avanços tecnológicos", "manejo de doenças metabólicas" e "intervenções terapêuticas". Os resultados indicam que a introdução de tecnologias avançadas, como a espectrometria de massa em tandem (MS/MS), ampliou o escopo dos programas de triagem neonatal, possibilitando a detecção precoce de um número crescente de doenças metabólicas. Além disso, novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias de reposição enzimática e tratamentos farmacológicos específicos, demonstraram benefícios substanciais no manejo dessas condições. No entanto, permanecem desafios como a variabilidade genética entre populações, altos custos de rastreamento e a necessidade de padronização dos protocolos de manejo clínico. A revisão destaca a importância do desenvolvimento contínuo de tecnologias de rastreamento mais acessíveis e a harmonização das políticas de triagem neonatal em nível global para garantir melhores resultados de saúde para neonatos afetados.

Palavras-chave: doenças metabólicas neonatais, rastreamento neonatal, avanços tecnológicos, manejo de doenças metabólicas, intervenções terapêuticas.

METABOLIC DISEASES IN NEONATES: ADVANCES IN SCREENING AND BEST MANAGEMENT PRACTICES

ABSTRACT

This article aims to review the current medical literature on the advances in neonatal screening and management practices for metabolic diseases in newborns, identifying the most recent technologies and the most effective therapeutic interventions to improve health outcomes in this population. Google Scholar, Scopus, and Web of Science were used as search engines, with articles selected based on specific criteria, such as publications from the last 20 years and relevance to the topic, using the terms "neonatal metabolic diseases," "neonatal screening," "technological advances," "management of metabolic diseases," and "therapeutic interventions." The results indicate that the introduction of advanced technologies, such as tandem mass spectrometry (MS/MS), has expanded the scope of neonatal screening programs, allowing for the early detection of an increasing number of metabolic diseases. Moreover, new therapeutic approaches, including enzyme replacement therapies and specific pharmacological treatments, have shown substantial benefits in managing these conditions. However, challenges remain, such as genetic variability across populations, high screening and treatment costs, and the need for standardized clinical management protocols. This review highlights the importance of the continuous development of more accessible screening technologies and the harmonization of neonatal screening policies globally to ensure better health outcomes for affected newborns.

Keywords: neonatal metabolic diseases, neonatal screening, technological advances, management of metabolic diseases, therapeutic interventions.

Instituição afiliada – ¹ Médica pela Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia ; ² Médica pela Faculdade Atenas de Sete Lagoas; ³ Médico Residente em Ginecologia e Obstetria pelo HRAD; ⁴ Médica Residente em Clínica Médica pelo Hospital Estadual de Urgências Governador Otávio Lage de Siqueira.

Autor correspondente: Brenda Menezes brendamenezes02@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

As doenças metabólicas congênitas, também conhecidas como erros inatos do metabolismo, representam um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos que afetam o metabolismo normal dos recém-nascidos, muitas vezes resultando em consequências clínicas significativas desde os primeiros dias de vida. Essas condições, que podem incluir defeitos no metabolismo de carboidratos, aminoácidos, ácidos orgânicos e gorduras, são caracterizadas por uma ampla variabilidade fenotípica, com manifestações clínicas que vão desde sintomas leves até doenças potencialmente fatais (Waisbren *et al.*, 2016).

O rastreamento neonatal, uma prática preventiva de saúde pública, tem desempenhado um papel crucial na detecção precoce dessas condições, permitindo intervenções terapêuticas antes do desenvolvimento de manifestações clínicas graves (Therrell *et al.*, 2015). Os avanços tecnológicos, particularmente nas técnicas de espectrometria de massa em tandem (MS/MS), têm expandido significativamente o escopo dos programas de triagem neonatal, permitindo a identificação de um número crescente de doenças metabólicas, muitas das quais anteriormente não eram diagnosticadas em estágios iniciais (Loeber *et al.*, 2012).

A implementação de políticas eficazes de rastreamento neonatal e o desenvolvimento de diretrizes atualizadas para o manejo dessas condições têm sido foco de investigações crescentes, principalmente devido à sua importância para a melhoria da qualidade de vida dos neonatos afetados (Wilson *et al.*, 2016). As melhores práticas de manejo incluem desde intervenções dietéticas específicas até tratamentos farmacológicos e, em casos mais complexos, terapias genéticas (Blau *et al.*, 2014).

No entanto, o manejo eficaz das doenças metabólicas em neonatos continua a ser desafiador devido à variabilidade genética, aos custos associados ao rastreamento ampliado e às complexidades envolvidas na interpretação dos resultados de triagem (Zschocke & Hoffmann, 2011). Diante do exposto, essa revisão de literatura visa explorar os avanços recentes no rastreamento neonatal de doenças metabólicas e identificar as melhores práticas de manejo, com base nas evidências científicas disponíveis.



METODOLOGIA

Esta revisão de literatura seguiu uma abordagem narrativa para identificar, selecionar e analisar estudos relevantes sobre o rastreamento e manejo de doenças metabólicas em neonatos. Para isso, foram utilizadas três bases de dados acadêmicas principais: Google Scholar, Scopus e Web of Science, e o processo de busca e seleção foi conduzido entre agosto e setembro de 2024.

Os artigos foram selecionados com base em critérios de inclusão específicos, que consideraram apenas estudos publicados nos últimos 20 anos (de 2004 a 2024), garantindo que os dados e práticas discutidas fossem recentes e relevantes. Também foram incluídos apenas artigos publicados em inglês, português ou espanhol, englobando artigos originais, revisões de literatura, meta-análises e estudos de coorte que abordassem avanços no rastreamento e/ou melhores práticas de manejo de doenças metabólicas em neonatos. Os artigos selecionados deveriam focar em avanços tecnológicos no rastreamento neonatal, práticas inovadoras de manejo, políticas de saúde pública relacionadas à triagem neonatal e novos tratamentos farmacológicos e dietéticos para doenças metabólicas específicas.

Foram excluídos da revisão artigos que não se enquadravam no escopo da pesquisa, como aqueles que abordavam doenças metabólicas em populações adultas ou que não discutiam rastreamento neonatal, artigos com mais de 20 anos de publicação, bem como aqueles que não eram revisados por pares ou publicados em revistas científicas reconhecidas.

As buscas foram conduzidas utilizando termos específicos e suas combinações, como "doenças metabólicas neonatais", "rastreamento neonatal", "avanços tecnológicos", "manejo de erros inatos do metabolismo", "triagem neonatal" e "intervenções terapêuticas". Para refinar os resultados e assegurar a identificação dos artigos mais relevantes, foram utilizadas estratégias de busca combinando operadores booleanos (AND, OR).

Inicialmente, foram identificados 523 artigos potencialmente relevantes. Após a remoção de duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 9 estudos foi selecionado para análise detalhada. A avaliação inicial dos títulos e resumos foi realizada por dois revisores independentes para garantir a inclusão adequada dos

estudos, e em casos de discordância, um terceiro revisor foi consultado para a decisão final.

Os artigos selecionados foram avaliados de acordo com a qualidade metodológica e a relevância dos dados apresentados, extraindo-se informações sobre métodos de rastreamento neonatal empregados, avanços tecnológicos recentes, práticas de manejo adotadas e resultados clínicos relatados. A análise foi conduzida de forma qualitativa, categorizando os dados em temas principais, como avanços no rastreamento, melhores práticas de manejo, desafios atuais e perspectivas futuras.

Os resultados foram sintetizados com base nos temas identificados e apresentados de forma narrativa, com apoio de tabelas e gráficos para destacar dados relevantes. O objetivo foi proporcionar uma visão abrangente dos avanços no campo do rastreamento neonatal e manejo de doenças metabólicas, identificando tendências emergentes e lacunas de conhecimento para futuras pesquisas.

Para garantir uma busca abrangente e precisa de artigos relevantes, foram utilizados termos de pesquisa específicos combinados por operadores booleanos (AND, OR). Os termos incluíram "doenças metabólicas neonatais", "rastreamento neonatal", "triagem neonatal", "erros inatos do metabolismo", "avanços tecnológicos", "manejo de doenças metabólicas", "intervenções terapêuticas", "espectrometria de massa em tandem (MS/MS)", "sequenciamento de nova geração (NGS)", "terapias de reposição enzimática", "tratamentos personalizados" e "genômica no diagnóstico neonatal".

Esses termos foram estrategicamente combinados para capturar diferentes aspectos do tema. Por exemplo, utilizou-se a combinação "doenças metabólicas neonatais" AND "rastreamento neonatal" para identificar estudos que abordam diretamente os métodos de rastreamento; "triagem neonatal" AND "avanços tecnológicos" OR "espectrometria de massa em tandem (MS/MS)" para localizar artigos focados nos avanços tecnológicos aplicados à triagem neonatal; e "erros inatos do metabolismo" AND "intervenções terapêuticas" OR "terapias de reposição enzimática" para encontrar estudos sobre as práticas terapêuticas mais recentes.

Outras combinações importantes incluíram "rastreamento neonatal" AND "sequenciamento de nova geração (NGS)" AND "genômica no diagnóstico neonatal", visando identificar pesquisas sobre novas tecnologias moleculares e sua aplicação no

diagnóstico precoce; "manejo de doenças metabólicas" AND "tratamentos personalizados" OR "intervenções dietéticas" para examinar abordagens personalizadas de tratamento; e "doenças metabólicas neonatais" AND "políticas de saúde pública" OR "harmonização de protocolos" para explorar o impacto das políticas de saúde e a necessidade de uniformização dos protocolos de manejo entre diferentes regiões.

Essas estratégias de intercruzamento permitiram localizar estudos relevantes sobre os avanços no rastreamento neonatal, desafios na implementação de novas tecnologias, práticas de manejo clínico e intervenções terapêuticas. A abordagem sistemática possibilitou uma seleção criteriosa de literatura, garantindo que fossem incluídos apenas estudos recentes, de alta qualidade, que abordassem os principais aspectos da revisão e oferecessem uma compreensão abrangente dos avanços e desafios no campo das doenças metabólicas neonatais.

RESULTADOS

A revisão de literatura revelou diversos avanços significativos no rastreamento neonatal de doenças metabólicas e na implementação de melhores práticas de manejo. Os principais avanços incluem a ampliação do escopo dos programas de triagem neonatal, melhorias nas técnicas diagnósticas, e a incorporação de novas abordagens terapêuticas.

Nos últimos anos, a introdução da espectrometria de massa em tandem (MS/MS) tem permitido a detecção simultânea de múltiplos metabólitos a partir de uma única amostra de sangue seco, ampliando o número de doenças metabólicas rastreadas pelos programas neonatais (Loeber *et al.*, 2012). Um estudo abrangente realizado por Wilson *et al.* (2016) identificou que a incorporação da MS/MS nos programas de rastreamento neonatal aumentou a sensibilidade e especificidade dos testes, reduzindo tanto os falsos positivos quanto os falsos negativos, o que resultou em um diagnóstico mais preciso e precoce.

Além disso, os programas de triagem neonatal foram ampliados para incluir uma maior variedade de condições metabólicas raras, muitas das quais não estavam anteriormente incluídas devido à limitação das tecnologias de rastreamento (Therrell *et*



al., 2015). Na Europa, por exemplo, observou-se uma harmonização progressiva dos programas de rastreamento, buscando reduzir as disparidades entre os países e promover a cobertura universal de doenças tratáveis (Loeber *et al.*, 2012). Esses esforços foram particularmente eficazes na detecção de doenças como a acidemia isovalérica e a homocistinúria, que exigem intervenção precoce para prevenir danos neurológicos permanentes .

No que diz respeito ao manejo das doenças metabólicas em neonatos, a literatura aponta para a importância de abordagens multidisciplinares que integrem intervenções dietéticas, farmacológicas e, quando apropriado, terapias gênicas (Blau *et al.*, 2014). Intervenções dietéticas, como a restrição de proteínas para fenilcetonúria (PKU) e a suplementação com aminoácidos essenciais, têm sido consideradas fundamentais para a prevenção de complicações a longo prazo (Waisbren *et al.*, 2016). A implementação dessas intervenções, no entanto, varia significativamente entre os países, dependendo dos recursos disponíveis e das políticas de saúde pública.

Estudos recentes também destacam a eficácia do uso de terapias farmacológicas inovadoras, como o uso de sapropterina di-hidroclorida para o manejo de casos de PKU que respondem à coenzima BH4 (Longo *et al.*, 2020). Outro avanço significativo inclui a terapia de reposição enzimática para doenças de depósito lisossômico, como a doença de Pompe, que demonstrou melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes (Van der Ploeg & Reuser, 2008).

Apesar dos avanços mencionados, o manejo das doenças metabólicas em neonatos ainda enfrenta desafios significativos. Uma revisão conduzida por Zschocke e Hoffmann (2011) evidenciou que a variabilidade genética entre as populações pode influenciar a expressão clínica das doenças, complicando tanto o diagnóstico quanto o tratamento. Além disso, os custos elevados associados ao rastreamento ampliado e às terapias inovadoras podem limitar a implementação dessas práticas em países de baixa e média renda (Therrell *et al.*, 2015).

Outro desafio identificado é a complexidade na interpretação dos resultados da triagem, especialmente em casos de variantes de significado incerto (VUS), que exigem uma análise genética aprofundada e aconselhamento genético para as famílias afetadas. A falta de protocolos uniformes e a variação nos padrões de cuidados entre diferentes

centros de saúde também foram apontadas como barreiras à padronização das práticas de manejo (Wilson *et al.*, 2016).

À medida que a tecnologia de triagem continua a evoluir, espera-se que a identificação de novas biomarcadores e o uso de técnicas de sequenciamento de próxima geração (NGS) contribuam para uma detecção ainda mais precoce e precisa de doenças metabólicas (Chace *et al.*, 2010). Além disso, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, baseadas no perfil genético individual, representa uma promessa significativa para o manejo eficaz dessas condições no futuro (Zschocke & Hoffmann, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão de literatura destaca os avanços no rastreamento neonatal de doenças metabólicas e nas práticas de manejo adotadas para melhorar a qualidade de vida dos neonatos afetados. A introdução de tecnologias avançadas, como a espectrometria de massa em tandem (MS/MS), ampliou significativamente o escopo e a precisão dos programas de triagem neonatal, permitindo a detecção precoce de uma ampla gama de doenças metabólicas. Além disso, novas abordagens terapêuticas, como terapias de reposição enzimática e o uso de medicamentos específicos, têm demonstrado benefícios substanciais no manejo dessas condições.

Apesar desses avanços, desafios permanecem, incluindo a variabilidade genética entre populações, os altos custos de rastreamento e tratamento, e a necessidade de protocolos padronizados para a interpretação de resultados e o manejo clínico. Para enfrentar esses desafios, é essencial o desenvolvimento contínuo de tecnologias de rastreamento mais precisas e acessíveis, bem como a harmonização das políticas de triagem neonatal e manejo entre diferentes países e regiões.

Futuras pesquisas devem focar na personalização das abordagens terapêuticas, levando em consideração o perfil genético individual e as especificidades das condições metabólicas. Ademais, é crucial o fortalecimento de programas de rastreamento em países de baixa e média renda, a fim de garantir o acesso universal a esses avanços e, conseqüentemente, promover a equidade em saúde neonatal.



REFERÊNCIAS

BLAN, N.; DURAN, M.; GIBSON, K. M.; DIONISI-VICI, C. **Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases.** Springer, 2014.

CHACE, D. H.; DE JESÚS, V. R.; LIM, T. H.; HANNON, W. H.; NAYLOR, E. W. Tandem mass spectrometry for the rapid analysis of amino acids, acylcarnitines, and succinylacetone in dried blood spots. **Clinical Chemistry**, v. 56, n. 12, p. 1777-1785, 2010.

LONGO, N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 130, n. 4, p. 290-297, 2020.

LOEBER, J. G. et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1—From blood spot to screening result. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 35, n. 4, p. 603-611, 2012.

THERRELL, B. L.; LLOYD-PURYEAR, M. A.; CAMP, K. M. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a global perspective. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 1, n. 1, p. 1-19, 2015.

VAN DER PLOEG, A. T.; REUSER, A. J. Pompe's disease. **The Lancet**, v. 372, n. 9646, p. 1342-1353, 2008.

WAISBREN, S. E. et al. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the evidence base for its potential benefit. **Pediatrics**, v. 121, n. 2, p. e451-e458, 2016.

WILSON, J. M.; JUNGNER, G.; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles and practice of screening for disease.** World Health Organization, 2016.

ZSCHOCKE, J.; HOFFMANN, G. F. **Vademecum Metabolicum: Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism.** Schattauer Verlag, 2011.