

UNIVERSIDADE PAULISTA

ISABELA LOPES DE SALES

**ERROS INATOS DO METABOLISMO: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO NOS  
PRIMEIROS DIAS DE VIDA**

9,2

*Alme*

Dra Alme F de Oliveira Pereira  
Coordenadora Auxiliar - Biomedicina  
CRBM 25171  
UNIP - São José do Rio Pardo

**SÃO JOSÉ DO RIO PARDO  
2025**

**ISABELA LOPES DE SALES**

**ERROS INATOS DO METABOLISMO: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO NOS  
PRIMEIROS DIAS DE VIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso para  
obtenção do título de Graduação em  
Biomedicina apresentado à Universidade  
Paulista – UNIP.

Orientador: Prof. Dr. Devandir A. Souza Júnior

**SÃO JOSÉ DO RIO PARDO**

**2025**

## **RESUMO**

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são doenças monogênicas raras, mas que, coletivamente, apresentam incidência estimada em 1:2.000 a 1:2.500 nascidos vivos e representam causa relevante de morbimortalidade infantil. Este trabalho teve como objetivo revisar os tipos mais comuns de EIM, os mecanismos genéticos e bioquímicos envolvidos, as manifestações clínicas, os métodos diagnósticos disponíveis e a importância da triagem neonatal, além de discutir evidências recentes sobre o diagnóstico precoce e novas perspectivas terapêuticas. A literatura evidencia que os EIM podem ser classificados em distúrbios por intoxicação, doenças de armazenamento e defeitos do metabolismo energético, exemplificados por fenilcetonúria, acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da ureia, deficiência de MCAD e doenças lisossômicas. As manifestações clínicas são variadas, indo de sintomas neonatais inespecíficos, como letargia e convulsões, a quadros crônicos com atraso no desenvolvimento e alterações dismórficas. O diagnóstico deve seguir abordagem escalonada, incluindo exames bioquímicos, testes enzimáticos e, mais recentemente, análise genética por NGS, exoma e genoma. A triagem neonatal tradicional e ampliada tem papel fundamental na detecção precoce, sendo a espectrometria de massas em tandem uma ferramenta decisiva. No Brasil, a Lei nº 14.154/2021 prevê a expansão do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Além das terapias clássicas, avanços recentes em terapia gênica e edição genômica vêm mostrando resultados promissores. Conclui-se que o diagnóstico precoce e o acompanhamento especializado são essenciais para melhorar o prognóstico, sendo necessária a ampliação do acesso às tecnologias diagnósticas e terapêuticas.

**Palavras-chaves:** Erros Inatos do Metabolismo. Triagem Neonatal. Diagnóstico Precoce. Doenças Genéticas. Metabolismo

## **ABSTRACT**

Inborn Errors of Metabolism (IEMs) are rare monogenic diseases, but collectively they have an estimated incidence of 1:2,000 to 1:2,500 live births and represent a relevant cause of infant morbidity and mortality. This work aimed to review the most common types of IEMs, the genetic and biochemical mechanisms involved, the clinical manifestations, the diagnostic methods available, and the importance of newborn screening, in addition to discussing recent evidence on early diagnosis and new therapeutic perspectives. The literature shows that IEMs can be classified into intoxication disorders, storage diseases, and energy metabolism defects, exemplified by phenylketonuria, organic acidemias, urea cycle disorders, MCAD deficiency, and lysosomal diseases. Clinical manifestations are varied, ranging from nonspecific neonatal symptoms, such as lethargy and seizures, to chronic conditions with developmental delay and dysmorphic features. Diagnosis should follow a stepwise approach, including biochemical tests, enzymatic assays, and, more recently, genetic analysis through NGS, exome, and genome. Traditional and expanded newborn screening play a fundamental role in early detection, with tandem mass spectrometry being a decisive tool. In Brazil, Law No. 14,154/2021 provides for the expansion of the National Newborn Screening Program. In addition to classical therapies, recent advances in gene therapy and genome editing have shown promising results. It is concluded that early diagnosis and specialized follow-up are essential to improve prognosis, and it is necessary to expand access to diagnostic and therapeutic technologies.

**Keywords:** Inborn Errors of Metabolism. Newborn Screening. Early Diagnosis. Genetic Diseases. Metabolism.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>8</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>DESENVOLVIMENTO</b>	<b>10</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>11</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>12</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) são distúrbios genéticos resultantes, na maioria das vezes, de defeitos enzimáticos que interrompem vias metabólicas essenciais, comprometendo a síntese, degradação, transporte ou armazenamento de substâncias no organismo humano. Esses distúrbios, embora individualmente raros, possuem elevada prevalência cumulativa, com estimativas que apontam pelo menos 1 caso a cada 1000 nascimentos vivos.<sup>1,2</sup> De acordo com estudos recentes, os EIM correspondem a aproximadamente 10% das doenças genéticas conhecidas, a maioria delas com padrão de herança autossômica recessiva.<sup>3</sup>

As Doenças Metabólicas Hereditárias (DMH), provocadas por esses erros, afetam diversas vias bioquímicas e podem comprometer múltiplos órgãos e sistemas, com manifestações clínicas que variam desde quadros leves até condições graves e potencialmente fatais. Frequentemente, os sinais clínicos só se tornam evidentes após o nascimento, quando cessam as funções protetoras da placenta e o organismo do recém-nascido precisa assumir completamente o metabolismo.<sup>4,5</sup> O diagnóstico precoce é desafiador, pois muitas dessas doenças apresentam sintomas inespecíficos, como letargia, vômitos, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões ou alterações no tônus muscular.<sup>5,6</sup>

O diagnóstico preciso dos EIM requer acesso a exames laboratoriais específicos e a centros de referência especializados, já que muitos desses distúrbios não são detectáveis por métodos de triagem padrão. O atraso no diagnóstico pode resultar em lesões irreversíveis, sobretudo ao sistema nervoso central, sendo, portanto, fundamental a suspeição clínica precoce e o uso de ferramentas complementares.<sup>6,7</sup>

Nesse contexto, exames como o Teste da Bochechinha vêm ganhando destaque como recurso complementar ao Teste do Pezinho. Esse exame utiliza técnicas de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para analisar o DNA do recém-nascido e detectar precocemente mais de 300 doenças genéticas, incluindo a maioria dos erros inatos do metabolismo. O exame pode ser realizado a partir do primeiro dia de vida e permite identificar alterações genéticas com maior precisão, possibilitando o início precoce de terapias direcionadas, com melhores prognósticos clínicos.<sup>8,9</sup>

Dado o impacto clínico, familiar e social que os EIMs podem causar, além do potencial de tratamento em muitos casos, torna-se indispensável o aprofundamento

do conhecimento sobre o tema. O presente trabalho tem como objetivo abordar os principais erros inatos do metabolismo, suas manifestações clínicas, os métodos diagnósticos disponíveis e a importância da triagem neonatal ampliada como estratégia de intervenção precoce e prevenção de sequelas graves.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) representam um grupo heterogêneo de doenças genéticas raras, mas com consequências clínicas frequentemente graves e progressivas. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, muitos desses distúrbios ainda permanecem subdiagnosticados, especialmente em regiões com acesso limitado a exames especializados. Diante disso, o reconhecimento precoce dos sinais clínicos e o aprofundamento do conhecimento sobre essas condições tornam-se essenciais para a atuação eficaz dos profissionais de saúde.

A importância do tema se destaca não apenas pelo risco de sequelas neurológicas irreversíveis ou óbito em recém-nascidos não diagnosticados a tempo, mas também pelas possibilidades de intervenção precoce em muitas dessas doenças, seja por meio de terapias dietéticas específicas, suplementações ou tratamento farmacológico. A ampliação da triagem neonatal e o uso de ferramentas de diagnóstico genético, como o sequenciamento de nova geração (NGS), têm se mostrado promissores na detecção precoce de várias dessas condições, aumentando significativamente as chances de controle clínico e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o número de publicações científicas sobre EIM tem crescido nas últimas décadas, o que reforça a necessidade de revisões atualizadas que organizem e sistematizem esse conhecimento, facilitando o acesso de estudantes, profissionais da saúde e pesquisadores a informações relevantes. Diante disso, esta revisão se justifica pela necessidade de reunir dados atuais e acessíveis sobre os principais erros inatos do metabolismo, suas manifestações, métodos diagnósticos e a importância de estratégias preventivas e educativas como a triagem neonatal ampliada.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar, por meio de revisão da literatura científica, os principais Erros Inatos do Metabolismo, suas manifestações clínicas, métodos diagnósticos e a relevância da triagem neonatal ampliada na detecção precoce dessas doenças.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar os tipos mais comuns de erros inatos do metabolismo descritos na literatura recente;
- Compreender os mecanismos genéticos e bioquímicos envolvidos nas principais doenças metabólicas hereditárias;
- Descrever os sinais e sintomas clínicos mais frequentes associados aos EIM;
- Investigar os métodos laboratoriais e genéticos disponíveis para o diagnóstico dessas doenças;
- Destacar a importância da triagem neonatal tradicional e ampliada como ferramenta preventiva e de intervenção precoce;
- Reunir evidências científicas atualizadas que reforcem a necessidade de ampliar o acesso ao diagnóstico precoce e acompanhamento especializado.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão da literatura, com o objetivo de reunir, analisar e discutir os principais achados científicos relacionados aos Erros Inatos do Metabolismo (EIM), suas manifestações clínicas, estratégias diagnósticas e a importância da triagem neonatal ampliada.

A busca bibliográfica foi realizada, com acesso a artigos científicos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os descritores utilizados foram baseados no DeCS/MeSH e incluíram as combinações: “Erros Inatos do Metabolismo”, “Doenças Metabólicas Hereditárias”, “Triagem Neonatal”, “Diagnóstico Genético”, “Teste do Pezinho”, “Sequenciamento de Nova Geração”.

Critérios de inclusão:

- Artigos científicos publicados entre os anos de 2015 e 2025;
- Estudos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas;
- Publicações que abordem EIM com foco em diagnóstico, manifestações clínicas ou triagem neonatal;
- Trabalhos disponíveis na íntegra e com relevância científica para o tema.

Critérios de exclusão:

- Trabalhos exclusivamente teóricos sem embasamento científico atualizado;
- Publicações fora do escopo da pesquisa (ex: EIMs exclusivamente veterinários, estudos puramente moleculares sem aplicação clínica);
- Resumos de eventos e materiais sem revisão por pares.

Após a coleta, os artigos selecionados foram analisados criticamente, sendo organizada uma tabela com os principais dados de cada estudo (título, autores, ano, objetivo, metodologia, resultados principais e conclusões). Os dados foram interpretados de forma comparativa, buscando identificar convergências e divergências entre os achados.

## 5 DESENVOLVIMENTO

Os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) constituem um conjunto heterogêneo de doenças monogênicas caracterizadas por alterações em vias bioquímicas específicas, geralmente decorrentes da deficiência de enzimas ou defeitos em proteínas transportadoras. Esses distúrbios podem levar ao acúmulo tóxico de substratos, à deficiência de produtos essenciais ou ao desvio para rotas metabólicas alternativas, resultando em manifestações clínicas variadas e, muitas vezes, graves. Embora cada EIM apresente baixa prevalência individual, o conjunto dessas condições atinge uma frequência estimada de 1:2.000 a 1:2.500 nascidos vivos, conferindo importância epidemiológica e clínica significativa.<sup>10,11</sup>

Desde as primeiras descrições, há mais de um século, houve um avanço expressivo na compreensão da patogênese dos EIM, impulsionado pelo progresso da biologia molecular e da genômica. Atualmente, mais de 1.500 distúrbios já foram descritos e classificados na International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD), refletindo o impacto das técnicas modernas de sequenciamento na identificação de novas doenças.<sup>12</sup>

Diversos autores propuseram formas de organização clínica e fisiopatológica para os EIM. Uma das mais utilizadas distingue doenças restritas a um único órgão ou sistema (categoria 1) e aquelas que afetam múltiplos órgãos e vias metabólicas (categoria 2). Dentro dessa última, Saudubray e Charpentier propuseram três grupos principais: (i) distúrbios relacionados ao catabolismo de moléculas complexas, frequentemente associados a sintomas crônicos, neurodegeneração e alterações dismórficas; (ii) defeitos do catabolismo intermediário, que se manifestam por quadros de intoxicação aguda ou crônica, como nos defeitos do ciclo da ureia e acidemias orgânicas; e (iii) doenças que comprometem a produção ou utilização de energia, com envolvimento predominante de fígado, músculo e sistema nervoso central.<sup>13,14</sup>

Entre os EIM mais frequentemente descritos na literatura e detectados em programas de triagem neonatal estão a fenilcetonúria, as acidemias orgânicas (propiónica e metilmalônica), os defeitos do ciclo da ureia, os distúrbios da oxidação dos ácidos graxos, como a deficiência de MCAD, e as doenças lisossômicas de depósito, como Gaucher e Pompe.<sup>15,16</sup> A maioria apresenta herança autossômica recessiva, embora existam formas ligadas ao X, como a adrenoleucodistrofia, e mitocondriais, como os defeitos da cadeia respiratória.<sup>17</sup>

Do ponto de vista clínico, muitos recém-nascidos portadores de EIM nascem aparentemente normais, mas evoluem, após dias ou semanas, com sintomas inespecíficos, incluindo letargia, vômitos, icterícia, convulsões e coma. Em casos crônicos, são observados atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência cognitiva, dismorfismos e visceromegalias.<sup>18,19</sup> Essa inespecificidade torna o diagnóstico desafiador e frequentemente atrasado.

A investigação diagnóstica dos EIM deve ser escalonada, iniciando-se pela suspeita clínica e exames laboratoriais básicos, como gasometria, glicemia, lactato, amônia e função hepatorenal. A seguir, realizam-se testes específicos, como a quantificação de aminoácidos plasmáticos, perfil de acilcarnitinas por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) e análise de ácidos orgânicos urinários. Em casos selecionados, são realizados testes enzimáticos e dosagem de biomarcadores. Atualmente, a genética molecular, com painéis direcionados, sequenciamento de exoma e genoma, representa ferramenta essencial tanto para confirmação diagnóstica quanto para aconselhamento genético.<sup>20,21</sup>

A triagem neonatal desempenha papel fundamental na detecção precoce dos EIM, permitindo a instituição de terapias antes do surgimento de manifestações clínicas irreversíveis. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), instituído pela Portaria GM/MS nº 822/2001, inicialmente contemplava apenas seis doenças. Em 2021, a Lei nº 14.154 determinou a ampliação escalonada para incluir gradualmente um número maior de condições metabólicas, hematológicas, endócrinas e imunológicas.<sup>22,23</sup> Em 2024, o Ministério da Saúde anunciou ações para reestruturação do programa, com destaque para a incorporação de tecnologias como a MS/MS e a ampliação do acesso a fórmulas e medicamentos específicos.<sup>24</sup>

Evidências internacionais reforçam a importância da triagem ampliada. Estudos demonstram que a introdução da triagem para a deficiência de MCAD reduziu drasticamente a incidência de crises metabólicas graves e mortalidade neonatal, além de melhorar o prognóstico neurológico dos pacientes.<sup>25,26</sup> Estima-se que cerca de 18% dos EIM já possuem alguma forma de tratamento específico, incluindo dietas restritivas, suplementação de cofatores, fármacos “scavengers” de nitrogênio, reposição enzimática e terapias emergentes, como terapia gênica.<sup>12,27</sup>

A ampliação do acesso ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento especializado é, portanto, uma necessidade estratégica em saúde pública. Centros de referência multidisciplinares, protocolos padronizados de manejo agudo e o

fortalecimento das redes de cuidado são fundamentais para garantir equidade e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

#### Novas perspectivas terapêuticas: terapia gênica e avanços recentes

Nas últimas décadas, as opções de tratamento para os Erros Inatos do Metabolismo (EIM) expandiram-se para além das abordagens clássicas, como dietas restritivas, suplementação de cofatores, uso de fármacos sequestradores e reposição enzimática. Atualmente, a terapia gênica e outras estratégias de medicina de precisão emergem como alternativas promissoras para diversas doenças metabólicas hereditárias.<sup>28</sup>

A terapia gênica tem como objetivo corrigir o defeito molecular subjacente, seja pela adição de uma cópia funcional do gene mutado (gene addition), pela edição direta da sequência genômica defeituosa (gene editing, como CRISPR-Cas9), ou pela modulação da expressão de genes relacionados. Os vetores virais, principalmente os derivados de vírus adenoassociados (AAV), têm se mostrado seguros e eficazes em ensaios clínicos, dada sua capacidade de transduzir células não proliferativas, como hepatócitos e neurônios.<sup>29</sup>

Entre os exemplos mais avançados de aplicação em EIM estão:

- ⇒ Doença de Pompe: ensaios clínicos com AAV demonstraram aumento da atividade da enzima alfa-glicosidase ácida e melhora de parâmetros funcionais em modelos animais e em fases iniciais de estudo em humanos.<sup>30</sup>
- ⇒ Doença de Gaucher e outras lisossomais: investigações em andamento buscam superar limitações da terapia de reposição enzimática, como baixa penetração no sistema nervoso central.
- ⇒ Acidemias orgânicas e defeitos do ciclo da ureia: estudos pré-clínicos de terapia gênica têm mostrado correção parcial do fenótipo metabólico, com melhora da sobrevida em modelos murinos.<sup>31</sup>
- ⇒ Ornitina transcarbamilase (OTC deficiency): é uma das doenças mais estudadas em terapia gênica hepática; embora ensaios iniciais tenham enfrentado limitações de resposta, vetores de nova geração vêm apresentando maior segurança e eficácia.<sup>32</sup>

Além da terapia gênica clássica, estratégias como terapia celular (uso de hepatócitos derivados de células-tronco), edição gênica de precisão (CRISPR-Cas9, base editing e prime editing) e o uso de RNA terapêutico (siRNA e antisense

oligonucleotídeos) estão sendo investigadas. Essas abordagens podem permitir a supressão de metabólitos tóxicos ou a regulação de vias metabólicas compensatórias, mesmo em casos em que a correção completa do gene não é viável.<sup>33</sup>

Embora os resultados sejam promissores, alguns desafios ainda limitam a implementação em larga escala: o custo elevado, a resposta imunológica contra os vetores, a dificuldade de atingir tecidos como o sistema nervoso central e a durabilidade da expressão gênica. Ainda assim, os avanços recentes indicam que a terapia gênica pode transformar o paradigma de manejo de várias doenças metabólicas hereditárias nos próximos anos.<sup>34</sup>

## 6 CONCLUSÃO

Os Erros Inatos do Metabolismo representam um conjunto amplo e heterogêneo de doenças genéticas que, embora individualmente raras, possuem impacto significativo na morbimortalidade infantil e no sistema de saúde. A revisão da literatura demonstrou que os principais tipos de EIM incluem distúrbios por intoxicação, doenças de armazenamento e defeitos do metabolismo energético, com manifestações clínicas que variam desde sintomas neonatais inespecíficos até quadros crônicos e progressivos.

O avanço das técnicas laboratoriais e genéticas, aliado à expansão da triagem neonatal, tem permitido diagnósticos mais precoces e precisos, possibilitando intervenções que modificam a história natural dessas doenças. No contexto brasileiro, a ampliação do Programa Nacional de Triagem Neonatal representa um marco importante, embora ainda seja necessário o fortalecimento de centros de referência, capacitação profissional e acesso equitativo às tecnologias disponíveis.

As opções terapêuticas tradicionais, como dietas específicas, suplementação de cofatores e reposição enzimática, permanecem fundamentais, mas novas estratégias, como a terapia gênica e a edição genômica, mostram-se promissoras e apontam para um futuro em que o tratamento poderá ser mais eficaz e personalizado.

Conclui-se que a integração entre diagnóstico precoce, triagem ampliada, acompanhamento multidisciplinar e incorporação de terapias inovadoras é essencial para garantir melhor qualidade de vida e prognóstico aos pacientes com EIM, reforçando a necessidade de políticas públicas que assegurem acesso universal e contínuo a esses recursos.

## REFERÊNCIAS

- 1 Husny ASEI, Fernandes-Caldato MC. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. *Rev Paraense Med.* 2006;20(2):41-5.
- 2 Giugliani R. Erros inatos do metabolismo: uma visão panorâmica. *Pediatr Mod.* 1988:29-30.
- 3 Rodrigues LS, Vernizzi CC, Ikuno CM, et al. Considerações sobre erros inatos da imunidade – um desafio diagnóstico na pediatria. *Alerg Imunol.* 2021;3:55-77.
- 4 Jardim LB, Ashton-Prolla P. Erros inatos do metabolismo em crianças e recém-nascidos agudamente enfermos: guia para o seu diagnóstico e manejo. *J Pediatr (Rio J).* 1996;72(2):63-70.
- 5 Amâncio FAM, Scalco FB, Coelho CAR. Investigação diagnóstica de erros inatos do metabolismo em um hospital universitário. *J Bras Patol Med Lab.* 2007;43(3):169-74.
- 6 Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 6th ed. Springer; 2016.
- 7 Ferreira CR. The burden of inherited metabolic diseases in adults: The challenge of diagnosis and management. *Mol Genet Metab.* 2019;128(4):300-14.
- 8 Pavek S, Pankratz N, Koeller DM. Next-Generation Sequencing in Newborn Screening: Challenges and Opportunities. *Front Pediatr.* 2021;9:670621.
- 9 Garcia RV, et al. A experiência brasileira com triagem genética neonatal: desafios e possibilidades. *Rev Bras Genet Med.* 2023;22(1):33–42.
- 10 Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *Genet Med.* 2021;23(7):1452-63.
- 11 Waters D, Adeloje D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health.* 2018;8(2):021102.
- 12 Wortmann SB, Kölker S, Morava E, Rahman S, Koelker S, Zschocke J. The metabolic treatatolome: a web-based resource connecting genotype with therapy. *Hum Mutat.* 2021;42(5):512-22.
- 13 Saudubray JM, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases.* 5th ed. Springer; 2012. p. 3-52.
- 14 Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(2):179-208.

15 Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 3rd ed. Springer; 2014.

16 Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.

17 Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015;77(5):753-9.

18 Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem*. 2003;49(11):1797-817.

19 Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2304-12.

20 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). ACT Sheets and Algorithms. Bethesda: ACMG; 2022.

21 Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.

22 Brasil. Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001. Diário Oficial da União. Brasília; 2001.

23 Brasil. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Diário Oficial da União. Brasília; 2021.

24 Ministério da Saúde (Brasil). Programa Nacional de Triagem Neonatal será reestruturado. Brasília: MS; 2024.

25 Nennstiel-Ratzel U, Fingerhut R, Olgemöller B, Roscher AA. Reduced incidence of severe metabolic crisis or death in MCAD deficiency after introduction of neonatal screening. *Mol Genet Metab*. 2005;85(2):157-9.

26 Wilson CJ, Champion MP, Collins JE, Clayton PT, Leonard JV. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Arch Dis Child*. 1999;80(5):459-62.

27 Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, et al. Long-term clinical results of enzyme replacement therapy in patients with lysosomal storage diseases: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:78.

28 Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of metabolic decompensation in inborn errors of metabolism: recommendations from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3):333-40.

- 29 Ginn SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: an update. *J Gene Med.* 2018;20(5):e3015.
- 30 Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-22.
- 31 Puzzo F, Colella P, Biferi MG, Bali D, Paulk NK, Vidal P, et al. Rescue of Pompe disease in mice by AAV-mediated liver delivery of acid alpha-glucosidase. *Mol Ther.* 2017;25(4):846-56.
- 32 Chandler RJ, Venditti CP. Gene therapy for metabolic diseases. *Transl Sci Rare Dis.* 2016;1(1):73-89.
- 33 Wilson JM, Flotte TR. Moving forward after two deaths in a gene therapy trial of myotubular myopathy. *Hum Gene Ther.* 2020;31(13-14):695-6.
- 34 Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, Garcia SP, DeNizio JE, Reiss CW, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature.* 2021;593(7859):429-34.