

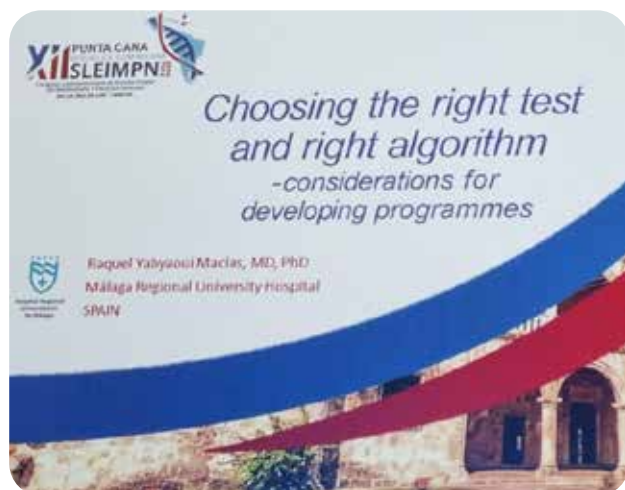
# SLEIMPN – 2022

Congresso Latino-americano de Erros Inatos do Metabolismo e Pesquisa Neonatal  
4 e 7 de Maio – Punta Cana – República Dominicana

O 12º Congresso da Sociedade Latino-americana de Erros Inatos do Metabolismo e Pesquisa Neonatal (SLEIMPN 2022) foi realizado entre os dias 4 e 7 de maio de 2022 em Punta Cana, na República Dominicana. Neste evento, foram discutidos temas importantes sobre doenças raras, como nutrição, triagem neonatal e aplicação de metodologias ômicas no estudo dos erros inatos do metabolismo.

A seguir, apresenta-se uma visão geral do evento e das principais discussões que ocorreram no SLEIMPN 2022.

A geneticista Dra. Raquel Yahyaoui tratou do tema **“Considerações sobre a correta seleção de métodos de medição e algoritmos de interpretação em programas de desenvolvimento”**. A Dra. Raquel compartilhou sua experiência nos testes aplicados para diagnóstico de três doenças do Programa de Triagem Neonatal de sua região – o hipotireoidismo congênito, a fibrose cística e as hiperfenilalaninemias –, obtida por meio de seu trabalho no Hospital Universitário de Málaga. Sobre hipotireoidismo congênito, foram apresentados artigos que tratavam da repetição dos testes em intervalos de tempo diferentes, de duas e de quatro semanas, segundo a diretriz espanhola,<sup>1</sup> e somente de duas semanas, segundo a diretriz europeia.<sup>2</sup>



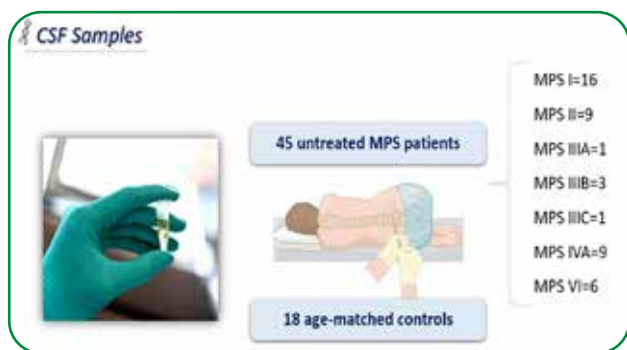
O Dr. Gustavo Borrajo tratou do tema **“Definição de valores de corte: uma variável crítica da confiabilidade do sistema de detecção”**. A determinação dos valores de corte é o fator que tem maior influência na obtenção de um diagnóstico preciso, de modo que a definição de um valor de corte inadequado pode ocasionar, com alto ou baixo risco, a identificação de indivíduos afetados e não afetados. Desse modo, abordou-se a questão da identificação de falsos-positivos e de falsos-negativos, e os falsos-negativos são mais preocupantes, pois, quando a doença é de fato diagnosticada, as manifestações já não são reversíveis. Além disso, falou-se sobre a importância dos estudos colaborativos,<sup>3</sup> nos quais diversos laboratórios de todo o mundo devem obter o mesmo resultado em relação às mesmas amostras, de modo que seja possível conferir que os valores de corte foram adequados.



O Dr. Ernesto Gonzales tratou do tema **“Variáveis pré-analíticas e analíticas que podem afetar a confiabilidade dos resultados da triagem neonatal”**. Ele mencionou que os erros nessas etapas podem contribuir para a perda de casos ou o atraso do diagnóstico. Além disso, a qualidade da amostra foi um assunto enfatizado e contou com o exemplo do estudo de Elvers (1996),<sup>4</sup> que demonstra como a qualidade da amostra influencia os valores de concentração do TSH.

A Dra. Juliana Thomas discutiu a **“Pesquisa Neonatal de deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase”** compartilhando sua experiência de dez anos

de trabalho na triagem de G6PD no Distrito Federal, no Brasil. Dessa forma, expôs a informação de que a variante africana A-G202A, variante de classe III, é a mais comum no Brasil,<sup>5</sup> além de apresentar a forma como o Serviço de Triagem do DF conseguiu manter as orientações aos pais durante o período de pandemia de Covid-19. Foram preparados *flyers* informativos para os pais, além da disponibilização de contato através de telefone ou *WhatsApp*, e também a produção de um vídeo educacional que está no YouTube, de modo que pode ser visto quantas vezes os familiares acharem necessário.



A farmacêutica Larissa Faqueti apresentou o trabalho **“Investigação de mucopolissacarídeos por medição de oligossacarídeos específicos da doença no líquido cefalorraquidiano com o uso de espectrometria de massa em tandem”**. O trabalho se embasou no artigo publicado por Fuller,<sup>6</sup> que utilizou urina para dosar oligossacarídeos por MS/MS. Larissa e seus colaboradores realizaram as mesmas dosagens, utilizando, porém, LCR, e concluíram que esse tipo de análise é adequado enquanto se utiliza CSF como amostra.

A Dra. Carolina Fischinger apresentou o trabalho **“Progressão das manifestações cardiovasculares em pacientes com mucopolissacarídeos”**, feito pelo Dr. Fabiano Poswar. O trabalho consistiu em uma revisão de prontuários de pacientes com MPS que haviam feito ecocardiograma, e as medidas ecocardiográficas

realizadas antes da TRE e pelo menos 18 meses após foram utilizadas na avaliação dos parâmetros pré e pós-tratamento.<sup>7</sup> Os resultados confirmaram o impacto da TRE de longa duração na hipertrofia ventricular esquerda e suas limitações na reversão de outras manifestações cardiovasculares prevalentes.

As palestras **“Alternativas metodológicas de triagem neonatal de doenças lisossômicas: vantagens e desvantagens”**, **“Enfoque crítico de protocolos de tratamento em mucopolissacarídeos”** e **“Terapia gênica das doenças lisossômicas neuropáticas”** foram apresentadas pelo Dr. Dietrich Matern, Dr. Antonio González e Dr. Roberto Giugliani. O Dr. Dietrich abordou o potencial de eficiência e efetividade da triagem neonatal de DLDs por meio da aplicação de ferramentas de bioinformática combinadas a testes genéticos bioquímicos de segundo nível. Ademais, comentou os testes moleculares de triagem neonatal, enfatizando o alto custo, o tempo de análise e os genótipos de significado incerto. Entretanto, a técnica LC-MS/MS está se tornando a plataforma padrão nos laboratórios de triagem e a lista de marcadores a ser analisados está crescendo, e estes são de alto rendimento e robustez.<sup>8</sup> O Dr. Antonio comentou o avanço dos tratamentos nos últimos anos e a consequente modificação da história natural graças a esses tratamentos. Como exemplo, apresentou o caso da TRE em MPS VII, que vem sendo possível devido à utilização de novas enzimas como estratégia de melhoria.<sup>9</sup> Por fim, o Dr. Roberto abordou o tema da terapia gênica usando como exemplo um ensaio clínico global sobre a doença de Krabbe, em que uma das instituições participantes é o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob a coordenação do Dr. Roberto. Esse ensaio é baseado na administração intratecal do vetor AAV,<sup>10</sup> em que o primeiro paciente inscrito no ensaio clínico foi dosado com sucesso.

A Dra. Veronica Wiley, diretora do programa de triagem neonatal da Austrália (*NSW Newborn Screening Programme*), traçou os aspectos básicos do processo em **“A rota de triagem neonatal”**. Foi destacado o conceito de testes de triagem como atividade de saúde pública que tem por objetivo o diagnóstico precoce de distúrbios congênitos em recém-nascidos, em vigor na Australásia desde os anos 1960. Na escolha dos distúrbios que devem ser incluídos nos programas de triagem nacionais deve haver um balanceamento entre os custos financeiros, assim como deve existir um ensaio apropriado da triagem e um sistema operacional satisfatório capaz de dar seguimento aos casos de crianças com diagnóstico positivo. A Dra. Veronica fez questão de destacar que a triagem neonatal não constitui apenas um processo analítico, pois existem diversos aspectos pré e pós-analíticos envolvidos. Ressaltou que não se trata de testar um recém-nascido, mas uma população inteira, por isso é importante o desenvolvimento de uma estrutura sólida de atendimento, assim como o comprometimento dos diversos indivíduos envolvidos no processo. **(Figura 1)**



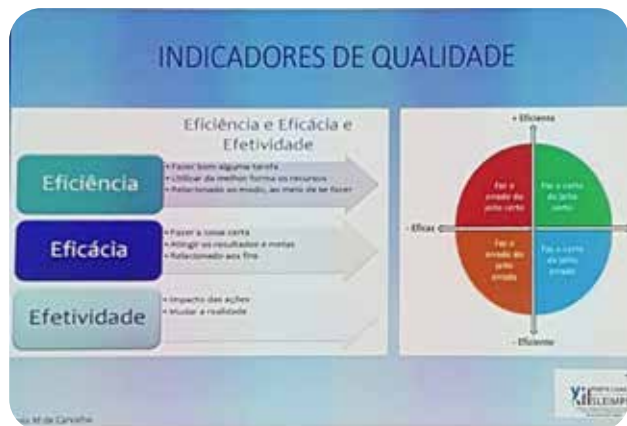
**Figura 1. Diagrama dos componentes envolvidos para o sucesso da triagem neonatal**

A Dra. Marcela Vela, chefe do laboratório de triagem neonatal no México, abordou o tema **“Como selecionar um painel adequado de doenças para a triagem?”**, visto que existe uma enorme variedade

de doenças investigadas nos painéis neonatais em todo o mundo. Essa variedade conduz a uma inequidade na detecção precoce dessas condições, por isso a importância de estabelecer políticas de saúde equitativas, justas e modernas nos programas de triagem. De acordo com Scott D. Grosse (2010), a dificuldade de consenso sobre os distúrbios que devem ser avaliados está relacionada a: falta de evidências observacionais de alta qualidade; pouco conhecimento da história natural de algumas doenças; temor do excessivo número de falsos-positivos; e carência de estudos sobre custo-efetividade.<sup>11</sup> Nesse sentido, na seleção dos distúrbios que se pretende avaliar nos programas de triagem neonatal recomenda-se que essa seleção deve basear-se em critérios publicados e com procedimentos abertos à consulta pública, uma vez que se trata de uma decisão pública, e não individual.

**“Como otimizar e monitorar os resultados da triagem neonatal? Da coleta de amostras à confirmação do diagnóstico, tratamento e acompanhamento”** foi discutido pela bióloga Tania Marini de Carvalho, que reforçou que não basta fornecer o exame, é necessário também fazer o acompanhamento e o tratamento corretos. No Brasil, todo o programa de triagem neonatal faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS), ressaltando-se a importância de que esse seja um serviço público. Como apresentado na palestra, a triagem neonatal é um processo dinâmico que necessita de atualização constante e que, em sua totalidade, envolve inúmeros participantes em cada etapa do processo, por isso a importância de haver indicadores de qualidade do serviço, que proporcionem melhorias constantes do processo. No Brasil, a dissertação de mestrado de Isabel Cristina G.P. dos Santos (2006) propôs o elenco mínimo de indicadores na avaliação do programa nacional de triagem neonatal.<sup>12</sup> A utilização desses indicadores está diretamente relacionada à eficiência, à eficácia e à efetividade do programa de triagem, uma vez que o fato de trabalhar com indicadores melhora o impacto

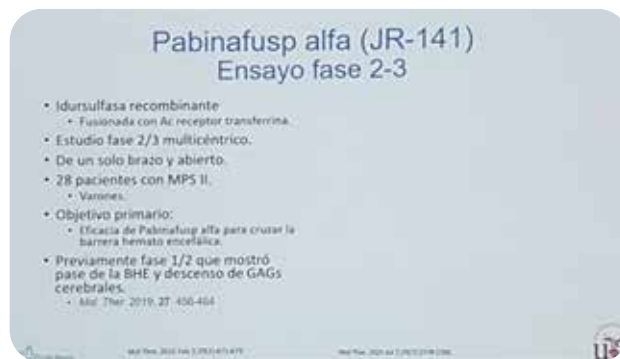
do serviço e proporciona a melhor gestão em todos os níveis de responsabilidade, assim como em todas as etapas do processo. (Figura 2)



**Figura 2. Utilização de indicadores de qualidade para a eficiência, eficácia e efetividades dos programas de triagem**

O pesquisador espanhol Antonio Gonzalez-Meneses discutiu o tema **“Além da terapia de reposição enzimática nas doenças lisossômicas de depósito”**. Na realidade, a maior dificuldade no tratamento das doenças lisossômicas de depósito está no fato de ainda não ser possível atravessar a barreira hema-toencefálica. Entre as novas terapias disponíveis, encontram-se as novas enzimas, como a alfaolipudase, para tratar o déficit de esfingomielina ácida, que demonstrou efeito importante na diminuição da hepa-toesplenomegalia e melhora da função pulmonar em estudos clínicos<sup>13</sup>, assim como enzimas de segunda geração para tratamento da doença de Pompe, como alfa- -avalglicosidase,<sup>14,15</sup> alfacipaglicosidase<sup>16</sup> e VAL-1221.<sup>17</sup> Destacou-se o uso de novas alternativas, conhecidas como “Cavalo de Troia”, como a molécula alfabinafusp (JR-141), no tratamento de MPS II, que consistem no acoplamento da enzima IDS recombinante com anticorpo de receptor transferrina, o que possibilita a permeação dessa enzima no sistema nervoso central (SNC).<sup>18</sup> Também é possível

mencionar outros tratamentos, como o tratamento combinado de chaperonas com a terapia de reposição enzimática na doença de Gaucher tipo 3,<sup>19</sup> além dos mais recentes resultados obtidos com terapia gênica, como o uso de Transfer A no tratamento de MPS IIIA.<sup>20</sup> (Figura 3)



**Figura 3. Resultados obtidos com a utilização de alfabinafusp para o tratamento de MPS II**

O Dr. Roberto Giugliani, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, apresentou os principais resultados obtidos com a pesquisa **“Edição de genoma cerebral após administração nasal do sistema CRIPR/CAS9 em camundongos portadores de mucopolissacaridose tipo II.”** Atualmente os tratamentos disponíveis de MPS II não conseguem penetrar o SNC, por isso, nesse estudo, realizou-se a administração nasal de complexos lipossomais que continham dois plasmídeos no sistema CRISPR/CAS9 e no gene *IDS*, o que visava à entrega cerebral em camundongos. Os animais não tratados foram comparados aos tratados. Os resultados mostraram que repetidas administrações trouxeram benefícios duradouros, inclusive aumento da atividade de IDS no bulbo olfatório e no córtex cerebral ( $p < 0,01$ ), redução dos níveis séricos e urinários de GAG ( $p < 0,05$ ) e melhora da função cognitiva, avaliada por testes comportamentais ( $p < 0,05$ ). Os resultados são promissores, visto que se trata de um sistema não invasivo no tratamento de MPS II.



Uma perspectiva histórica do programa de triagem neonatal brasileiro foi apresentada pela Dra. Paula Regla Vargas, médica do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, em **“A triagem neonatal comemora 20 anos no sul do Brasil”**. A triagem neonatal teve início no Brasil em 1976, inicialmente realizada por exames isolados em poucos centros privados. Em 2001, nasceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal, ancorado por leis federais para realizar ações no Sistema Único de Saúde, do qual partiu a criação de Centros de Referência Regionais em cada estado. No estado do Rio Grande do Sul, o centro passou a ser o Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), local da realização de um estudo retrospectivo entre 2001 e 2011. Mais de 2 milhões de recém-nascidos já foram triados (aproximadamente 100.000/ano). A cobertura vem aumentando mais de 55%. Receberam diagnóstico 2.198 crianças doentes, dentre as quais 133 com fenilcetonúria, 1.402 com hipotireoidismo, 300 com anemia falciforme, 101 com fibrose cística, 44 com deficiência de biotinidase e 218 com hiperplasia adrenal congênita. O acompanhamento desses recém-nascidos melhorou ao longo do tempo devido principalmente aos esforços dos profissionais de saúde pública e às técnicas aprimoradas de bioquímica e genética molecular, que permitiram diagnósticos precisos e a chegada de novas opções de tratamento.

**“A arte da notificação de resultados de triagem neonatal”** foi o tema abordado pela Dra. Marcela Vela, que ressaltou a importância da transmissão correta dos resultados obtidos na triagem neonatal. Todo resultado obtido na triagem neonatal deve ser transmitido, seja normal, seja alterado. Diversas consequências são apontadas quando se transmite equivocadamente o resultado, tanto para o recém-nascido quanto para a família e o serviço, assim como para o próprio programa de triagem, visto que se fragiliza sua confiabilidade. Cerca de 1% a 5% dos casos terão resultado positivo, o que desencadeia

um processo de localização desses casos. Na grande maioria dos cenários, existe grande variação da comunicação utilizada nos casos positivos.<sup>21</sup> Para corrigir tal situação, alguns guias foram criados com o intuito de facilitar a comunicação dos resultados obtidos na triagem neonatal, com destaque para o guia elaborado pelo comitê de assessoria de distúrbios hereditários da HRSA.<sup>22</sup> Em conclusão, reforça-se que é muito mais fácil transmitir um resultado positivo quando os pais são bem informados sobre o que se passa e sobre a importância da realização do teste de triagem. **(Figura 4)**

Hay que dar toda la información posible sobre el tamiz neonatal

Momento	Retos	Oportunidades
ANTES DEL NACIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padres con mucha información sobre el futuro nacimiento, sobre la salud de la madre y del niño, sobre sus cuidados generales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padres sensibles, que buscan lo mejor para sus hijos.</li> </ul>
AL MOMENTO DE LA TOMA DE MUESTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padres en proceso de adaptación con el nuevo hijo.</li> <li>Niños con algún problema de salud (prematurez, malformación congénita, infección) que requieren hospitalización, y que NO les informan al los padres que les tomaron la muestra.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Siempre informar sobre los beneficios y límites del tamiz neonatal.</li> <li>CONSENTIMIENTO INFORMADO</li> </ul>

**Figura 4. A importância de informar corretamente as famílias sobre a triagem neonatal no momento do nascimento, assim como na coleta de amostra**

A Dra. Susan Berry, professora de Genética da Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos, discutiu as **“Implicações éticas, sociais e legais em programas-piloto de triagem neonatal”**. Ressaltou-se a importância do consentimento dos responsáveis legais pelos recém-nascidos nos estudos piloto em desenvolvimento, uma vez que inúmeros processos judiciais nos EUA fomentaram preocupações sobre privacidade genética e direitos de propriedade. Além disso, discutiram-se os custos envolvidos na implementação de programas de triagem neonatal na América Latina e a disparidade dos sistemas de saúde existentes. Para fechar o tema, a Dra. Susan Berry afirmou: “Sugerimos trabalhar em direção

## SLEIMPN – 2022

a um mundo onde todos os países, independentemente do *status* econômico, possam fornecer triagem neonatal básica com acesso à terapêutica após o diagnóstico antes de se envolver em mais avanços diagnósticos que perpetuem as desigualdades em saúde em termos globais.”<sup>23</sup>

Finalmente, o Dr. Manuel Saborio, diretor do programa de triagem neonatal da Costa Rica, apresentou suas considerações sobre o tema **“Abordagem clínica e admissão em programa de acompanhamento para caso recém-diagnosticado de erro inato do metabolismo”**. Segundo as informações apresentadas, foram detectados 1.408 recém-nascidos com resultado positivo no programa de triagem neonatal da Costa Rica, entre 1990 e 2021, com 98,9% de cobertura do programa das 29 condições investigadas na triagem neonatal. Além disso, verificou-se que o tempo real do processo de triagem leva aproximadamente 11,5 dias, ultrapassando o prazo ideal em oito dias. Isso significa que alguns

recém-nascidos sofreram descompensações agudas anteriormente ao resultado da triagem neonatal.<sup>24</sup> O diagnóstico correto é crucial para ajudar os médicos e os familiares no tratamento adequado do recém-nascido, assim como para ajudar a determinar a incidência de uma enfermidade em determinada população de estudo.<sup>25</sup> (Figura 5)



**Figura 5. Distribuição dos casos positivos encontrados pelo programa de triagem neonatal na Costa Rica, entre os anos 2012 e 2022**

**Texto elaborado por: Larissa Faqueti – Farmacêutica**

## REFERÊNCIAS

1. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Navarro JCM, Arnao MDR, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr.* 2019;90(4):250.
2. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363-84.
3. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med.* 2011;13(3):230-54.
4. Elvers LH, Loeber JG. The need for standardized bloodspot TSH-calibrators in congenital hypothyroidism screening. *Early Hum Dev.* 1996;45(1-2):179-90.
5. Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, Serrano-Posada H, Ortega-Cuellar D, González-Valdez A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: update and analysis of new mutations around the world. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2069.
6. Saville JT, McDermott BK, Fletcher JM, Fuller M. Disease and subtype specific signatures enable precise diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Genet Med.* 2019;21(3):753-7.
7. Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trümpler C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis.* 2014;37:269-76.
8. Hong X, Sadilek M, Gelb MH. A highly multiplexed biochemical assay for analytes in dried blood spots: application to newborn screening and diagnosis of lysosomal storage disorders and other inborn errors of metabolism. *Genet Med.* 2022;22:1262-8.
9. Jones S, Coker M, López AG, Sniadecki J, Mayhew J, Hensman P, et al. Open-label phase 1/2 study of vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;28:100774.
10. Hordeaux J, Jeffrey BA, Jian J, Choudhury GR, Michalson K, Mitchell TW, et al. Efficacy and safety of a krabbe disease gene therapy. *Hum Gene Ther.* 2022.
11. Grosse SD, Rogowski WH, Ross LF, Cornel MC, Dondorp WJ, Khoury MJ. Populational screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics and ethics. *Public Health Genomics.* 2010;13:106-15.
12. Dos Santos ICGP. Proposta de um elenco mínimo de indicadores para a avaliação do Programa de Triagem Neonatal. São Paulo. Dissertação (Mestrado em Mestrado Profissional Em Saúde Coletiva) - Instituto de Saúde Coletiva; 2006.
13. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: one-year results. *Genet Med.* 2022.
14. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):1012-26.
15. Dhillon S. Avalglucosidase alfa: first approval. *Drugs.* 2021;15:1803-9.
16. Schoser B, Roberts M, Byerne BJ, Sitaraman S, Jiang H, Laforêt P, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;12:1027-37.
17. Kishnani P, Lachmann R, Mozaffar T, Walters C, Case L, Appleby M, et al. Safety and efficacy of VAL-1221, a novel fusion protein targeting cytoplasmic glycogen, in patients with late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metabol.* 2019;126(2):S85-6.
18. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, Yamamoto T, Yamaoka M, et al. A phase 2/3 trial of pabinafusp alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther.* 2021;29(2):671-9.

19. Schiffmann R, Mengel E, Crawford N, Gaemers S, Hughes D, Jovanovic A, et al. Venglustat in adult Gaucher disease type 3: preliminary safety, pharmacology, and exploratory efficacy from a phase 2 trial in combination with imiglucerase (LEAP). *Mol Genet Metabol.* 2019;126(2):S131.
20. de Castro MJ, delToro M, Giugliani R, Couce ML. Gene therapy for neuronopathic mucopolysaccharidoses: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9200.
21. Chudleigh J, Chinnery H, Bonham JR, Olander E, Moody L, Simpson A, et al. Qualitative exploration of health professionals' experiences of communicating positive newborn bloodspot screening results for nine conditions in England. *BMJ Open.* 2020;10(10):e037081.
22. Health Resources and Services Administration. Communication guide for clinicians and providers to help frame the initial notification and discussion with parents about positive/abnormal/out-of-range newborn screening results. 2022 [acesso em 12 maio 2022]. Disponível em: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritabledisorders/recommendations-reports/reports/index.html>.
23. Cabello JF, Novoa F, Huff HV, Colombo M. Expanded newborn screening and genomics sequencing in Latin America and the resulting social justice and ethical considerations. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(1):6.
24. Mütze U, Garbade SF, Gramer G, Lindner M, Freisinger P, Grünert SC, et al. Long-term outcomes of individuals with metabolic diseases identified through newborn screening. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20200444.
25. Kronn D, Mofidi,S, Braverman N, Harris K. Diagnostic guidelines for newborns who screen positive in newborn screening. *Genet Med.* 2010;12(12 Suppl):S251-5.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS  
Produção editorial:  
Europa Press  
15457\_JCR\_BRA\_IPA\_v7



Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2022  
Desenho: Europa Press  
Empresa responsável:  
Europa Press Comunicação