

O valor do jejum no diagnóstico da deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média

The value of fasting in the diagnosis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency

Carmen R. Vargas¹; Marion Deon¹; Angela Sitta¹; Daniella M. Coelho¹; Patricia D. Silva²; Larissa Murussi²; Laura V. Fleith²; Luis Pablo Gravina³; Carolina Crespo³; Moacir Wajner¹; Maria Teresa V. Sanseverino^{1,2}

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. 2. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. 3. Hospital de Pediatria Prof. Dr. Juan P Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Paciente portadora de deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD), com episódios clínicos recorrentes de hipoglicemia e alteração de consciência, apresentou alterações no perfil de acilcarnitinas em sangue por espectrometria de massas em tandem e na análise de ácidos orgânicos urinários por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa. Este caso demonstra a importância da coleta de amostra biológica em jejum (se possível) quando há suspeita de MCADD e ressalta que o tempo/momento de coleta da amostra biológica é importante para o diagnóstico, considerando a possibilidade de a MCADD ser subdiagnosticada no Brasil.

Unitermos: defeitos da betaoxidação mitocondrial; MCADD; jejum; acilcarnitinas; ácidos orgânicos.

ABSTRACT

Female patient carrier of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) with recurrent clinical episodes of hypoglycemia and altered level of consciousness, presented changes in blood acylcarnitine profile by tandem mass spectrometry and in the urinary organic acid analysis by gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). This case demonstrates the importance of fasting prior biological sample collection (when possible) when MCADD is suspected, and emphasizes that the time/momentum of biological sample collection is crucial to diagnosis, considering the possibility that MCADD is underdiagnosed in Brazil.

Key words: mitochondrial β -oxidation defects; MCADD; fasting; acylcarnitines; organic acids.

RESUMEN

Paciente portadora de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) con episodios clínicos recurrentes de hipoglucemia y alteración de consciencia presentó mudanzas en el perfil de acilcarnitinas en la sangre con técnicas de espectrometría de masas en tándem y en el análisis de ácidos orgánicos urinarios mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Este caso demuestra la importancia de la toma de muestras biológicas en ayunas (se posible) cuando se sospecha de MCADD y destaca que el tiempo/momento de extracción de la muestra biológica es valioso para el diagnóstico, considerando la posibilidad de que la MCADD es subdiagnosticada en Brasil.

Palabras clave: defectos de la beta-oxidación mitocondrial; MCADD; ayuno; acilcarnitinas; ácidos orgánicos.

INTRODUÇÃO

A deficiência de acil-CoA desidrogenase de cadeia média (MCADD) é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene acil-CoA desidrogenase, C-4 de cadeia de C-12 em linha reta (*ACADM*), que codifica essa enzima⁽¹⁻⁴⁾. A maioria dos pacientes é homocigoto para uma mutação única missense comum no éxon 11 do gene *ACADM*, a transição c.985A>G traduzida na substituição do resíduo de lisina por um ácido glutâmico na posição 304 na proteína madura (p.Lys304Glu)⁽⁵⁻¹⁰⁾. Apresenta considerável heterogeneidade clínica e elevada taxa de mortalidade. Os sintomas mais comuns incluem hipoglicemia hipocetótica recorrente, letargia, vômitos, disfunção hepática aguda, episódios semelhantes à síndrome de Reye, convulsões e coma, também pode ocorrer morte súbita⁽¹⁻¹⁰⁾.

Os indivíduos com MCADD podem permanecer clínica e laboratorialmente assintomáticos até a ocorrência de um período de jejum prolongado – muitas vezes associado a uma doença viral concomitante, mais frequente na população infantil – ou após exercício físico intenso, situação comum em adolescentes e adultos. Esses cenários desencadeiam estresse metabólico e, conseqüentemente, descompensação do paciente⁽¹⁻¹⁰⁾.

O tratamento para MCADD consiste em fornecer a ingestão adequada de calorias e evitar o jejum, as situações de catabolismo e os episódios infecciosos. A prevenção da descompensação metabólica de um paciente diagnosticado com MCADD passa pelo estabelecimento de um diagnóstico precoce, preferencialmente pré-sintomático. A instituição de uma alimentação carente em lipídios, enriquecida com hidratos de carbono e suplementada com a administração de carnitina oral pode, igualmente, impedir episódios agudos⁽¹⁻⁶⁾. Assim que a doença for diagnosticada e as medidas terapêuticas forem devidamente implementadas, serão raros os casos de recorrência das crises metabólicas; por isso, é bastante favorável o prognóstico desta patologia⁽¹⁻¹⁰⁾.

Em um quadro sugestivo de MCADD, é necessário fazer um diagnóstico diferencial, pois essa patologia apresenta sinais clínicos comuns a outros defeitos de betaoxidação. A deficiência de desidrogenase dos ácidos graxos de cadeia média (MCAD) está, em termos bioquímicos, associada a uma alteração do perfil de ácidos graxos livres no plasma e ácidos orgânicos na urina^(1-6, 8-14). Portanto, testes iniciais incluem a análise do perfil de acilcarnitinas em sangue por espectrometria de massas em tandem (MS/MS), a análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/MS) e a análise de acilglicinas na urina por CG/MS. Os testes confirmatórios são compostos por pesquisa da mutação do gene

ACADM por meio da análise do ácido desoxirribonucleico (DNA) e por testes de genética bioquímica adicionais, como ensaios da atividade enzimática da MCAD – leucócitos, fibroblastos ou outros tecidos –, além de estudos celulares de oxidação global em fibroblastos^(1, 4, 8-15).

No presente trabalho, descrevemos os resultados da investigação de um caso suspeito de defeitos de betaoxidação mitocondrial de ácidos graxos, mais especificamente MCADD, em uma paciente com manifestações intermitentes em três momentos: por análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa, pela dosagem de acilcarnitinas no sangue por MS/MS e pela investigação molecular para mutação no gene *ACADM*, salientando a importância do momento adequado para coleta da amostra biológica para investigação laboratorial, no intuito de promover o melhor conhecimento da investigação dessa patologia.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 1 ano e 7 meses de vida, foi encaminhada para investigação de erros inatos do metabolismo (EIM) durante internação hospital por apresentar episódios clínicos recorrentes de vômitos, sonolência e hipoglicemia (**Tabela**), por meio da Rede EIM Brasil. Ao primeiro exame, foram pesquisados ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/MS)⁽¹¹⁾ e acilcarnitinas e aminoácidos em sangue total em papel-filtro por cromatografia líquida acoplado ao detector de massas em tandem (LC/MS/MS)⁽¹²⁻¹⁴⁾. O resultado para ácidos orgânicos urinários foi normal e o da dosagem de acilcarnitinas em sangue apontou aumento tanto da octanoilcarnitina (C8) quanto da razão octanoilcarnitina e decanoilcarnitina (C8/C10); houve diminuição da carnitina livre (C0) e níveis normais de hexanoilcarnitina (C6), decanoilcarnitina (C10) e decenoilcarnitina (C10:1).

Em um segundo momento, já com 1 ano e 10 meses, um novo exame de acilcarnitinas em uma amostra de sangue pós-prandial foi solicitado para a confirmação do primeiro resultado, e revelou um perfil de acilcarnitinas normal. Como persistia a hipótese clínica de defeito de betaoxidação, dias depois, um terceiro exame para perfil de acilcarnitinas e para pesquisa dos ácidos orgânicos urinários foi requisitado em amostras de sangue por cartão e de urina, coletadas com 4 horas de jejum. Um aumento considerável de C8, da razão C8/C10 e de C10:1 no perfil de acilcarnitinas no sangue e a presença de hexanoilglicina na urina foram encontrados. Tais achados laboratoriais foram indicativos de MCADD.

TABELA – Dados clínicos do paciente e histórico de internações

Internações (idade)	Dados clínicos
Ao nascimento	<p>Data de nascimento: 05/06/2015</p> <p>Peso de nascimento: 2860 g; peso na alta: 2710 g; Apgar 9/9</p> <p>Mãe adolescente (14 anos); quatro consultas no pré-natal</p> <p>IGO: 38 semanas + 2 dias por ECO de 26 semanas</p> <p>Sorologias negativas</p> <p>Parto cesariana por herpes genital ativa</p> <p>Sem relato de consanguinidade dos pais</p>
1ª internação (67 horas de vida)	<p>Hipoatividade</p> <p>HGT de 27 mg/dl</p> <p>Internação UTI neonatal</p> <p>Alta no 7º de vida</p> <p>Sem registro de hipoglicemia durante internação</p>
2ª internação (9 meses)	<p>Quadro de vômitos</p> <p>Rebaixamento de sensorio</p> <p>Hipoativa e com leve esforço respiratório, mas afebril</p> <p>Perfusão bastante lentificada, pulsos finos</p> <p>Recebeu 2 <i>pusb</i> de SF 0,9% 20 ml/kg</p> <p>Apresentou HGT 39 mg/dl</p> <p>Triada para seps e iniciado ceftriaxona</p> <p>Transferida para UTI pediátrica</p> <p>LCR normal; CK 1141 U/l; CKMB 35 U/l; troponina 39 ng/ml</p> <p>TC crânio sem alterações</p> <p>EEG com lentificação difusa a esquerda, iniciado fenobarbital.</p> <p>Recebeu alta após 23 dias com diagnóstico quadro de seps resolvido, sem registro de intercorrências durante internação</p>
3ª internação (1 ano e 4 meses)	<p>Queixas de vômitos</p> <p>Rebaixamento de sensorio</p> <p>História de hipoglicemia</p>
4ª internação (1 ano e 7 meses)	<p>Febre, bradipneica, bradicárdica, com HGT 18 mg/dl</p> <p>Recebeu VPP e máscara até recuperar ventilação</p> <p>Recebeu soro glicosado 5% 2 ml/kg, <i>pusb</i> SF 20 ml/kg</p> <p>Triada para seps: exames normais</p> <p>Ecografia abdominal sem alterações</p> <p>RNM de crânio sem alterações</p> <p>Consulta endócrino e genética</p> <p><i>Avaliação endócrino: cortisol normal ao teste/GH baixo, porém deficiência isolada não justificaria hipoglicemias severas</i></p> <p><i>Glicose: 44 mg/dl; insulina: 1 mU/l</i></p> <p><i>Gasometria arterial normal</i></p> <p><i>Lactato 0,7 mg/dl</i></p> <p><i>Ácidos graxos livres 1,61 mMol/l</i></p> <p><i>Teste do glucagon (GH até 1,79 e cortisol 18,6)</i></p> <p><i>Avaliação neurológica: diminuição gradativa de fenobarbital</i></p> <p><i>Exames enviados para pesquisa de EIM</i></p> <p>Alta com retorno ambulatorial para resultado de exames EIM</p> <p>Febre, bradipneica, bradicárdica, com HGT 18 mg/dl</p>

	Queixa de vômitos e sonolência
	REG, afebril, hipocorada, hipoativa, sonolenta, HGT 109 mg/dl
	AC: RR em dois tempos, BNF, sem sopra
	AP: MVUD sem ruídos adventícios
	Abdômen inocente
5ª internação (1 ano e 10 meses)	Sem sinais de sufusões hemorrágicas ou meningismos
	Extremidades bem perfundidas
	Paciente em acompanhamento no serviço por quadros clínicos semelhantes
	Rx de idade óssea: normal
	RNM sela túrcica normal
	EEG normal
	Resultado EIM: deficiência da desidrogenase da acetil-CoA dos ácidos graxos de cadeia média
	Gastroenterite
6ª internação (2 anos)	Parada cardiorrespiratória
	Óbito

IGO: idade gestacional; ECO: ecografia; HGT: glicemia em jejum; UTI: unidade de tratamento intensivo; S: soro fisiológico; EIM: erros inatos do metabolismo; LCR líquido cefalorraquidiano; CK: creatinoquinase; CKMB: isoenzima MB; TC: tomografia computadorizada; EEG: eletroencefalograma; VPP: ventilação com pressão positiva; GH: hormônio do crescimento; REG: estado geral regular; AC: ausculta cardíaca; RR: ritmo regular; BNF: bulbas normofônicas; AP: ausculta pulmonar; MVUD: murmúrio vesicular uniformemente distribuído; RNM: ressonância nuclear magnética.

Com a finalidade de confirmar o diagnóstico bioquímico de MCADD, a análise molecular de sangue em papel-filtro foi realizada⁽⁸⁾. O estudo molecular do gene *ACADM* evidenciou homozigose para mutação (c.985A>G) (**Figura**).

Após o diagnóstico, a paciente continuou o tratamento ambulatorial no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS). Infelizmente, poucas semanas após a confirmação do diagnóstico de deficiência de MCAD, ela chegou à emergência de outro hospital, durante episódio de gastroenterite aguda, em parada cardiorrespiratória sem resposta às manobras de reanimação e foi a óbito.

DISCUSSÃO

Em diversos países, a deficiência da MCAD é considerada a causa mais comum de doença da betaoxidação mitocondrial dos ácidos graxos, com prevalência de 1:6500 a 1:7000, comparável com a fenilcetonúria⁽¹⁴⁾. Manifesta-se frequentemente nos primeiros anos de vida; o indivíduo tem crises de descompensação metabólica que podem deixar sequelas neurológicas, ou até mesmo serem fatais⁽¹⁻¹⁰⁾. Com a introdução da triagem neonatal para MCADD por MS/MS, além do acompanhamento da frequência e da incidência dessa patologia, houve uma significativa redução da mortalidade associada à doença (aproximadamente 30% no primeiro episódio de descompensação) e da morbidade causada pelas alterações metabólicas^(16, 17). Portanto, o diagnóstico e o início do tratamento precoces têm o potencial de melhorar o prognóstico dos pacientes⁽²⁾.

No Brasil, não há dados de prevalência da MCADD, há apenas dados da frequência de heterozigotos⁽⁹⁾. Cabe salientar que essa doença ainda é subdiagnosticada nesse país, pois o seu diagnóstico depende da dosagem de acilcarnitinas em sangue por MS/MS. Infelizmente, essa metodologia ainda não é amplamente disponível para pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nem pela triagem neonatal pública, sendo apenas oferecida por alguns laboratórios privados.

O diagnóstico diferencial para uma criança que apresente episódios clínicos recorrentes de vômitos, sonolência e hipoglicemia, como no caso em questão, é bastante amplo,

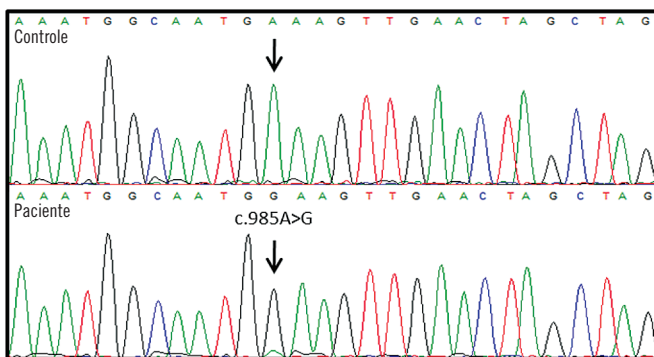


FIGURA – Sequenciamento de DNA genômico da paciente e do controle. Análise de sequenciamento para gene *ACADM* na paciente revelou mutação c.985A>G (p.Lys304Glu). Setas indicam o local da mutação

DNA: ácido desoxirribonucleico.

incluindo causas infecciosas e metabólicas. As doenças do metabolismo intermediário normalmente têm apresentação inespecífica, como irritabilidade, desequilíbrio hidroeletrólítico e distúrbios gastrointestinais, presentes em inúmeras patologias pediátricas comuns⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Muitos desses casos apresentam curso agudo e, se não diagnosticados e tratados de forma adequada, o paciente morre sem um diagnóstico preciso estabelecido, o que repercute para o grupo familiar como um todo⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Diante da inespecificidade de apresentação clínica de muitos erros inatos do metabolismo intermediário, que dificulta a elaboração de hipóteses definidas, o laboratório desempenha papel fundamental na elucidação do diagnóstico⁽²⁰⁾. Assim, em um quadro sugestivo de MCADD, como na paciente aqui descrita, também é necessária uma investigação criteriosa entre o grande grupo de defeitos de betaoxidação por observarmos sinais clínicos em comum, como vômitos, hipoglicemia e envolvimento importante de órgãos dependentes de ácidos graxos para obtenção energia (hipotonia, fraqueza e rebaixamento sensorio) (Tabela).

Para a maioria dos defeitos de betaoxidação mitocondrial, a análise de ácidos orgânicos na urina por CG/MS será um teste sensível se as amostras forem coletadas durante episódios agudos ou quando houver hipoglicemia induzida por jejum, mas pode não ser de grande valor diagnóstico se as amostras forem coletadas durante períodos assintomáticos^(4, 11-15). A análise do perfil de acilcarnitinas em sangue permite detectar a alteração dos metabólitos mesmo quando os indivíduos estão clinicamente estáveis^(4, 12-15). Contudo, entre as crises hipoglicêmicas, os perfis dos metabólitos podem ser virtualmente normais⁽¹⁵⁾, ainda mais se as coletas forem realizadas após administração de glicose ou após recuperação de uma crise metabólica (metabólitos característicos já podem ter sido eliminados)^(1,15). Existem estudos que relacionam alterações da concentração de certas acilcarnitinas em amostras pós-prandiais⁽²¹⁻²³⁾.

O diagnóstico da MCADD requer a consideração do estado clínico do paciente (assintomático ou sintomático) no momento da coleta das amostras biológicas. A deficiência de MCAD está, em termos bioquímicos, associada a uma alteração do perfil de ácidos graxos livres no plasma e aos ácidos orgânicos na urina. Devido ao bloqueio enzimático, os ésteres acil-CoA de cadeia média se acumulam na mitocôndria, sendo metabolizados pelas vias alternativas com produção de ácidos dicarboxílicos de cadeia média (ácido adipico, subérico, sebácico e dodecanedioico na urina) e/ou eliminados sobre a forma de acilglicinas (hexanoil e fenilpropionilglicinas na urina) e acilcarnitinas de 6-10 carbonos no plasma ou no sangue em papel-filtro, com especial destaque

para os níveis de C8 e C10:1, metabólitos essenciais no diagnóstico desta patologia^(1, 6, 15).

Em nossa paciente, os resultados observados nas amostras de sangue em cartão e de urina coletadas com 4 horas de jejum, para perfil de acilcarnitinas (aumento importante de C8, da razão C8/C10 e de C10:1) e para pesquisa dos ácidos orgânicos urinários (presença de hexanoilglicina) foram compatíveis com MCADD. Ainda, o diagnóstico de MCADD foi confirmado por meio da análise molecular do gene *ACADM*, que evidenciou homozigose para mutação (c.985A>G), a mais frequente para esta doença. A homozigose para mutação (c.985A>G) é creditada por alguns autores como um prognóstico mais severo da MCADD, contudo, a ocorrência de elevada heterogeneidade de fenótipos clínicos (desde manifestações clínicas graves até a ausência de sintomatologia) em pacientes que apresentam o mesmo genótipo e pertencem à mesma família sugere a ausência da correlação fenótipo-genótipo clínico^(4, 7-10).

CONCLUSÃO

Do ponto de vista clínico, o presente caso demonstra a importância da suspeita clínica de um EIM em crianças com episódios intermitentes de hipoglicemia e/ou alteração de consciência. Além disso, a evolução desfavorável da paciente, mesmo após o diagnóstico de MCADD, e a orientação terapêutica reforçam a importância da disseminação do conhecimento entre os profissionais de saúde a respeito do diagnóstico e do manejo dos defeitos de betaoxidação, incluindo a MCADD. Do ponto de vista laboratorial, este caso mostra a importância da coleta da amostra em jejum (se possível) quando há suspeita de um defeito de betaoxidação mitocondrial de ácidos graxos.

Considerando a possibilidade de a MCADD ser subdiagnosticada no Brasil e sabidamente uma causa de morte súbita em crianças, é importante enfatizar que o tempo/momento de coleta da amostra biológica pode ser crucial para o diagnóstico e o manejo adequados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao *staff* do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do HSL-PUCRS, que se envolveram na discussão clínica e na aplicação das técnicas de diagnóstico deste caso.

REFERÊNCIAS

- Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, New York; 2001; 1909-63.
- Bastin J. Regulation of mitochondrial fatty acid β -oxidation in human: what can we learn from inborn fatty acid β -oxidation deficiencies? *Biochimie*. 2014; 96: 113-20. PubMed PMID: 23764392.
- Derks TG, Boer TS, van Assen A, et al. Neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in The Netherlands: the importance of enzyme analysis to ascertain true MCAD deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2008; 31: 88-96. PubMed PMID: 18188679.
- Waddell L, Wiley V, Carpenter K, et al. B. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. *Mol Genet Metab*. 2006; 87: 32-9. PubMed PMID: 16291504.
- Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Annu Rev Physiol*. 2002; 64: 477-502. PubMed PMID: 11826276.
- Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep*. 2015; 36(1): e00281. PubMed PMID: 26589966.
- Nichols MJ, Saavedra-Matiz CA, Pass KA, Caggana M. Novel mutations causing medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: under-representation of the common c.985A>G mutation in the New York state population. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 610-9. PubMed PMID: 18241067.
- Andresen BS, Bross P, Udvari S, et al. The molecular basis of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency in compound heterozygous patients: is there correlation between genotype and phenotype? *Hum Mol Genet*. 1997; 6(5): 695-707. PubMed PMID: 9158144.
- Ferreira AC, Orlandi MPA, Oliveira VC, et al. A985G mutation incidence in the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) gene in Brazil. *Genet Mol Res*. 2009; 8(2): 487-93. PubMed PMID: 19551636.
- Arnold GL, Saavedra-Matiz CA, Galvin-Parton PA, et al. Lack of genotype-phenotype correlations and outcome in MCAD deficiency diagnosed by newborn screening in New York State. *Mol Genet Metab*. 2010; 99(3): 263-8. PubMed PMID: 20036593.
- Sweetman L. Organic acid analysis. In: Hommes FA, editor. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 143-5.
- Rashed M, Bucknall M, Little P, et al. Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clin Chem*. 1997; 43: 1127-41. PubMed PMID: 9216448.
- Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller X, Mayatepek E, Hoffman G. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry ionization tandem mass spectrometry results, outcome and implications. *Pediatrics*. 2003; 111: 1399-1406. PubMed PMID: 12777559.
- Chace DH, Hillman SL, van Hove JL, Naylor EW. Rapid diagnosis of MCAD deficiency: quantitative analysis of octanoylcarnitine and other acylcarnitines in newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 1997; 2106-13. PubMed PMID: 9365395.
- Duran M. Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and ketone body handling. In: Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editores. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Nova Iorque: Springer; 2003.
- Ministério da Saúde. Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Dados sobre o Programa de triagem neonatal. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-da-triagem-neonatal/dados-sobre-o-programa-nacional-de-triagem-neonatal>. [acessado em: 5 jun 2018].
- van der Hilst CS, Derks TG, Reijngoud DJ, Smit GP, TenVergert EM. Cost-effectiveness of neonatal screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the homogeneous population of The Netherlands. *J Pediatr*. 2007; 151(2): 115-20. PubMed PMID: 17643759.
- Wajner M, Vargas CR, Burin M, Giugliani R, Coelho J. Investigação de erros inatos do metabolismo. *Revista HCPA*. 2001; (3): 343-60. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/163855/000327152.pdf>.
- Sanseverino MT, Wajner M, Giugliani R. Aplicação de um protocolo clínico-laboratorial para identificação de erros inatos do metabolismo em crianças gravemente enfermas. *J Pediatr*. 2000; 76(5): 375-82. Disponível em: <http://jped.com.br/conteudo/00-76-05-375/port.asp>.
- Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: follow-up testing for metabolic disease identified by expanded newborn screening using tandem mass spectrometry; executive summary. *Clin Chem*. 2009; 55(9): 1615-26. PubMed PMID: 19574465.
- Shrestha A, Müllner E, Poutanen K, Mykkänen H, Moazzami AA. Metabolic changes in serum metabolome in response to a meal. *Eur J Nutr*. 2017; 56(2): 671-81. PubMed PMID: 26658764.
- Fingerhut R, Arevalo GJS, Baumgartner MR, et al. Postprandial changes of amino acid and acylcarnitine concentrations in dried blood samples. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33(Suppl 2): S235-9. PubMed PMID: 20652412.
- Ramos-Roman MA, Sweetman L, Valdez MJ, Parks EJ. Postprandial changes in plasma acylcarnitine concentrations as markers of fatty acid flux in overweight and obesity. *Metabolism*. 2012; 61(2): 202-12. PubMed PMID: 21820684.

AUTOR CORRESPONDENTE

Carmen Regla Vargas  0000-0001-8030-8520
e-mail: crvargas@hcpa.edu.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.