

**DOENÇAS RARAS NO PERÍODO NEONATAL: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO
PRECOCE E A ASSISTÊNCIA MULTIPROFISSIONAL**

**RARE DISEASES IN THE NEONATAL PERIOD: CHALLENGES FOR EARLY DIAGNOSIS
AND MULTIPROFESSIONAL CARE**

 <https://doi.org/10.63330/sasciencsv6n2-161>

Submetido em: 13/08/2026 e Publicado em: 01/09/2026

SAS: e26387

Ilma Nascimento

Enfermeira, doutorado em andamento

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo

E-mail: ilma.nascimento@usp.br

Giselle Marendaz Reis Santos

Graduanda em Podologia

Graduada em Enfermagem

Enf especialista em Terapia Intensiva Pediátrica e Neonatal pela Universidade Nove de Julho

Especialista em Docência Nível Técnico e Superior em Enfermagem pela UNINOVE

Especialista em enfermagem Oncologica pela Universidade São Caetano do Sul - USCS

Especialização Enfermagem em Saúde Publica pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Especializanda em Saúde da Mulher pela Faveni

E-mail: Giselle.marendaz@yahoo.com.br

Fabiana Carla da Silva Santos

Graduação em Enfermagem, bacharelado e licenciatura pela Universidade Federal de Uberlândia –

FAMED

Uberlândia - MG

E-mail: enfufuhc@hotmail.com / fabiana.santos@ufu.br

Jhellison Rubens da Silva Pinheiro

Formação: Farmácia em andamento

Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

E-mail: rubensjhellison524@gmail.com

Lucas Viana dos Santos

Graduando em Farmácia

FIMCA

E-mail: Santoslv540@gmail.com

Laiz Viana Monteiro Guedes de Amorim

Bacharelado em Enfermagem

Fundação de Ensino Superior de Olinda - FUNESO

E-mail: laizamorim58@gmail.com



Ediana Ribeiro da Silva
Técnico em Enfermagem
Universidade Federal de Uberlândia UFU
Uberlândia - MG
E-mail: ediana.silva@ufu.br
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3902-1486>

Resumo

As doenças raras no período neonatal constituem importante desafio para a assistência à saúde, especialmente em razão da diversidade de manifestações clínicas, da baixa prevalência individual dessas condições e da necessidade de reconhecimento precoce para redução da morbimortalidade. O estudo analisa os principais desafios relacionados ao diagnóstico precoce de doenças raras em recém-nascidos e discute a importância da assistência multiprofissional para o cuidado integral. Trata-se de uma revisão bibliográfica, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada na análise de publicações científicas e documentos relacionados à triagem neonatal, diagnóstico, tratamento e acompanhamento de doenças raras. A literatura analisada evidencia que manifestações clínicas inespecíficas, limitações no acesso a exames especializados, necessidade de testes genéticos e metabólicos e desigualdades na disponibilidade de serviços especializados podem retardar a confirmação diagnóstica. Os achados também demonstram que a triagem neonatal ampliada, associada à avaliação clínica criteriosa e aos avanços da genética e da medicina de precisão, favorece a identificação de determinadas condições em fases precoces. Conclui-se que a articulação entre neonatologia, genética, enfermagem e demais áreas da saúde contribui para o diagnóstico oportuno, definição das intervenções terapêuticas, acompanhamento contínuo e orientação às famílias, fortalecendo a integralidade e a qualidade da assistência neonatal.

Palavras-chave: Assistência multiprofissional; Diagnóstico precoce; Doenças raras; Recém-nascido; Triagem neonatal.

Abstract

Rare diseases in the neonatal period represent an important challenge for healthcare, particularly due to the diversity of clinical manifestations, the low individual prevalence of these conditions, and the need for early recognition to reduce morbidity and mortality. This study analyzes the main challenges related to the early diagnosis of rare diseases in newborns and discusses the importance of multiprofessional care for comprehensive healthcare. This is a qualitative and descriptive literature review based on the analysis of scientific publications and documents addressing neonatal screening, diagnosis, treatment, and follow-up of rare diseases. The analyzed literature indicates that nonspecific clinical manifestations, limited access to specialized tests, the need for genetic and metabolic testing, and inequalities in the availability of



specialized services may delay diagnostic confirmation. The findings also demonstrate that expanded neonatal screening, combined with careful clinical assessment and advances in genetics and precision medicine, contributes to identifying certain conditions at earlier stages. It is concluded that collaboration among neonatology, genetics, nursing, and other healthcare fields contributes to timely diagnosis, definition of therapeutic interventions, continuous follow-up, and family guidance, strengthening comprehensive and high-quality neonatal care.

Keywords: Early diagnosis; Multiprofessional care; Neonatal screening; Newborn; Rare diseases.

1 INTRODUÇÃO

As doenças raras constituem um conjunto amplo e heterogêneo de condições que, embora apresentem baixa frequência quando consideradas individualmente, representam um problema relevante para os sistemas de saúde em razão da complexidade diagnóstica, da diversidade de manifestações clínicas e da necessidade frequente de acompanhamento especializado. No Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras considera rara a doença que afeta até 65 indivíduos a cada 100 mil pessoas (Brasil, 2014). Essa política estabelece, entre seus objetivos, a redução da morbimortalidade, a detecção precoce, o tratamento oportuno e a oferta de atenção integral às pessoas acometidas por essas condições.

No período neonatal, compreendido pelos primeiros 28 dias de vida, o reconhecimento dessas doenças assume especial importância, uma vez que algumas condições genéticas, metabólicas e congênitas podem apresentar manifestações clínicas logo após o nascimento. Em determinados casos, os sinais iniciais são pouco específicos e podem incluir dificuldade de alimentação, alterações do tônus muscular, distúrbios respiratórios, convulsões, hipoglicemia, icterícia persistente e alterações do crescimento. Esse quadro pode dificultar a diferenciação entre doenças raras e outras intercorrências próprias do período neonatal, tornando necessária uma avaliação clínica cuidadosa e, quando indicada, investigação laboratorial, metabólica ou genética.

A elevada heterogeneidade clínica e etiológica das doenças raras constitui um dos obstáculos à identificação precoce. Muitas dessas condições apresentam manifestações semelhantes às de doenças mais frequentes, enquanto outras permanecem assintomáticas durante os primeiros dias de vida. Nesse contexto, a investigação diagnóstica não deve se restringir à manifestação isolada, mas considerar antecedentes familiares, história gestacional, achados do exame físico e evolução clínica do recém-nascido. As próprias diretrizes brasileiras para doenças raras reconhecem a importância do acesso oportuno aos meios diagnósticos e terapêuticos, bem como da qualificação dos profissionais responsáveis pelo atendimento (Brasil, 2014).



A triagem neonatal ocupa posição estratégica nesse processo por possibilitar a identificação de determinadas doenças antes do aparecimento de manifestações clínicas graves. O reconhecimento em fase pré-sintomática ou inicial permite que medidas terapêuticas e de acompanhamento sejam instituídas em momento oportuno, especialmente nas condições em que o atraso diagnóstico pode resultar em danos neurológicos, metabólicos ou sistêmicos irreversíveis. Entretanto, nem todas as doenças raras são contempladas pelos programas de rastreamento, de modo que a observação clínica permanece indispensável para a suspeita de condições não incluídas nos testes de rotina.

Os avanços ocorridos nas áreas da genética médica e do diagnóstico molecular também vêm modificando a investigação das doenças raras. Exames genéticos e procedimentos laboratoriais especializados podem contribuir para esclarecer quadros clínicos de difícil definição e orientar o aconselhamento genético das famílias. No âmbito do Sistema Único de Saúde, a avaliação diagnóstica, os procedimentos laboratoriais e o aconselhamento genético para doenças raras foram incorporados considerando as diretrizes da política nacional destinada a essa população (Brasil, 2014). Ainda assim, a disponibilidade desses recursos e o encaminhamento oportuno para serviços especializados constituem aspectos importantes para a efetividade da assistência.

O diagnóstico, contudo, representa apenas uma das etapas do cuidado. A complexidade das doenças raras no período neonatal exige acompanhamento capaz de responder simultaneamente às necessidades clínicas do recém-nascido e às demandas de sua família. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras estabelece como princípio a oferta de cuidado integral e atenção multiprofissional, além de destacar a educação permanente dos profissionais envolvidos na assistência (Brasil, 2014). Dessa forma, médicos, enfermeiros, geneticistas, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, farmacêuticos e outros profissionais podem participar do planejamento terapêutico conforme as particularidades de cada caso.

Nesse cenário, a atuação da enfermagem merece atenção por sua presença contínua na assistência neonatal. A observação sistemática das condições clínicas, o acompanhamento da alimentação e dos sinais vitais, a identificação de alterações no comportamento do recém-nascido, a administração segura das terapias prescritas e a orientação aos familiares constituem atividades que podem favorecer a continuidade do cuidado. Paralelamente, a atuação médica envolve a formulação das hipóteses diagnósticas, solicitação e interpretação dos exames necessários, definição terapêutica e articulação com especialidades e serviços de referência. A integração dessas ações com os demais profissionais favorece uma abordagem centrada nas necessidades do recém-nascido e de sua família.

Apesar dos avanços na organização da atenção às doenças raras, persistem desafios relacionados ao acesso aos serviços especializados e à continuidade assistencial. A linha de cuidado estabelecida pelo Ministério da Saúde articula a Atenção Primária à Saúde e a Atenção Especializada, atribuindo a esses



níveis responsabilidades complementares no acompanhamento das pessoas com doenças raras (Brasil, 2014). No período neonatal, falhas nessa articulação podem adquirir maior relevância diante de doenças cuja evolução clínica exige diagnóstico e intervenção em curto intervalo de tempo.

Diante disso, formula-se como problema desta pesquisa: quais são os principais desafios para o diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal e de que maneira a assistência multiprofissional pode contribuir para melhorar o cuidado ao recém-nascido e à sua família? A investigação mostra-se relevante porque o reconhecimento tardio pode comprometer as possibilidades terapêuticas, favorecer o aparecimento de complicações e ampliar o impacto da doença sobre a criança e seus familiares. Além da relevância clínica, a discussão apresenta importância social e assistencial ao contribuir para a reflexão sobre a organização dos serviços, a qualificação profissional e a integração entre os diferentes componentes da rede de atenção.

Assim, o objetivo deste estudo é analisar os desafios relacionados ao diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal e discutir a importância da assistência multiprofissional na identificação, tratamento e acompanhamento dessas condições. Busca-se, especificamente, compreender os fatores que dificultam o reconhecimento precoce, identificar a contribuição da triagem neonatal e dos recursos diagnósticos disponíveis e discutir a participação integrada dos profissionais de saúde no cuidado. Ao reunir esses aspectos, pretende-se contribuir para uma compreensão mais ampla da assistência neonatal às doenças raras, destacando a necessidade de diagnóstico oportuno, encaminhamento adequado, continuidade do acompanhamento e cuidado integral ao recém-nascido e à família.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA OU REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS RARAS E SUA OCORRÊNCIA NO PERÍODO NEONATAL

As doenças raras compreendem um grupo heterogêneo de condições que apresentam baixa prevalência individual, mas que, consideradas em conjunto, representam importante demanda para os sistemas de saúde. No Brasil, a Portaria nº 199/2014 considera rara a doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos e estabelece diretrizes para promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno e atenção integral às pessoas acometidas (Brasil, 2014). A definição assume importância não apenas epidemiológica, mas também assistencial, pois reconhece a necessidade de organização de uma rede capaz de responder às particularidades dessas condições.

Grande parte das doenças raras apresenta origem genética, embora esse grupo também inclua condições infecciosas, imunológicas e outras de etiologia diversa. Quando a manifestação ocorre nos primeiros dias de vida, o diagnóstico pode tornar-se particularmente complexo. O recém-nascido apresenta características fisiológicas próprias e determinadas doenças genéticas e metabólicas podem inicialmente



produzir manifestações pouco específicas, dificultando a associação imediata entre os sinais clínicos e uma condição rara.

Stark e Scott (2023) destacam que as doenças raras constituem importante causa de mortalidade infantil e incapacidade ao longo da vida, razão pela qual o diagnóstico oportuno e a disponibilidade de tratamentos efetivos são aspectos fundamentais para melhorar os desfechos clínicos. Os autores também apontam que os avanços do sequenciamento genômico têm modificado a investigação dessas condições, possibilitando diagnósticos genéticos mais rápidos e precisos em determinados grupos de pacientes.

No período neonatal, a relevância da identificação precoce relaciona-se principalmente à possibilidade de intervir antes do estabelecimento de determinadas complicações. Em algumas doenças metabólicas hereditárias, endocrinopatias e outras condições genéticas, os primeiros dias ou semanas de vida constituem uma janela importante para investigação e início do acompanhamento. Dessa maneira, a suspeita clínica não deve depender exclusivamente de sinais clássicos ou plenamente desenvolvidos, especialmente quando existem antecedentes familiares, alterações persistentes ou achados clínicos sem explicação definida.

2.2 DESAFIOS RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO PRECOCE

O percurso até a confirmação de uma doença rara é frequentemente marcado por consultas sucessivas, hipóteses diagnósticas distintas e realização de diferentes exames. Essa situação, conhecida na literatura como “odisseia diagnóstica”, constitui um dos principais problemas enfrentados pelas pessoas com doenças raras e por suas famílias. Embora esse percurso possa apresentar características diferentes no período neonatal, a dificuldade em reconhecer fenótipos incomuns e selecionar adequadamente os exames também está presente na assistência ao recém-nascido.

Faye et al. (2024), em estudo envolvendo 6.507 pessoas com doenças raras de 41 países europeus, identificaram tempo médio de 4,7 anos entre o início percebido dos sintomas e a confirmação diagnóstica. Os autores verificaram ainda elevada ocorrência de diagnósticos equivocados durante esse percurso e associação entre maior número de profissionais consultados e atraso na confirmação da doença. Embora esses dados não sejam específicos de recém-nascidos, demonstram a dimensão do problema do atraso diagnóstico no campo das doenças raras e reforçam a necessidade de estratégias capazes de encurtar esse percurso.

Na neonatologia, essa dificuldade adquire características particulares. Alterações como hipotonia, dificuldade de sucção, convulsões, distúrbios metabólicos, alterações respiratórias, baixo ganho ponderal e anormalidades congênitas podem apresentar diferentes causas. A investigação exige, portanto, integração entre história gestacional e familiar, exame físico, evolução clínica e resultados laboratoriais. Quando os



achados sugerem uma doença genética, a avaliação especializada pode ser decisiva para direcionar a investigação.

Wright, FitzPatrick e Firth (2018) observam que as tecnologias genômicas produziram impacto expressivo na pediatria e que o sequenciamento do exoma e do genoma pode reduzir o percurso diagnóstico de crianças com doenças raras e ultrarraras. Entretanto, os autores ressaltam que a interpretação das variantes genéticas permanece complexa, particularmente diante de variantes novas, conhecimentos ainda incompletos sobre determinados genes e dificuldades na determinação de sua patogenicidade.

Dessa forma, a incorporação de tecnologias diagnósticas não elimina a necessidade da avaliação clínica. O exame genético deve ser interpretado no contexto fenotípico e familiar, sendo a integração entre informações clínicas e laboratoriais essencial para evitar interpretações inadequadas. Esse aspecto reforça a importância de profissionais capacitados e da articulação entre neonatologia, genética médica e áreas laboratoriais.

2.3 TRIAGEM NEONATAL E IDENTIFICAÇÃO DE DOENÇAS RARAS

A triagem neonatal constitui uma das principais estratégias de detecção precoce de doenças que podem produzir consequências importantes ao desenvolvimento infantil. Sua finalidade não se limita à identificação de uma alteração laboratorial, pois o rastreamento deve estar articulado à confirmação diagnóstica, ao tratamento e ao acompanhamento da criança.

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal integra a organização da assistência ao recém-nascido. O Ministério da Saúde recomenda que a primeira amostra da triagem neonatal biológica seja coletada entre 48 horas após o parto e o quinto dia de vida, considerando as características das doenças atualmente investigadas pelo programa. A orientação reforça a importância de realizar o procedimento em momento adequado para favorecer a identificação precoce e o encaminhamento dos casos que necessitem de investigação complementar (Brasil, 2026).

A contribuição da triagem neonatal torna-se particularmente evidente nas condições em que a criança pode nascer aparentemente saudável, mas apresentar risco de desenvolver manifestações graves posteriormente. Nessas situações, a identificação antes do aparecimento dos sintomas permite antecipar medidas terapêuticas e acompanhamento especializado. Entretanto, a triagem não contempla a totalidade das doenças raras existentes, o que significa que um resultado sem alterações não exclui outras condições genéticas ou metabólicas.

O desenvolvimento das tecnologias genômicas vem ampliando o debate sobre novas possibilidades para o rastreamento neonatal. Stark e Scott (2023) apontam que a incorporação do sequenciamento genômico aos programas de triagem apresenta potencial para aumentar substancialmente a detecção precoce de doenças raras tratáveis. Ao mesmo tempo, essa expansão envolve questões relacionadas à



interpretação dos resultados, seleção das condições a serem investigadas, disponibilidade de tratamento, aconselhamento genético e implicações decorrentes da obtenção de informações que podem acompanhar o indivíduo ao longo da vida.

Assim, a ampliação tecnológica precisa ser acompanhada de critérios clínicos, laboratoriais, éticos e assistenciais bem definidos. A capacidade de identificar um número maior de alterações somente produzirá benefícios concretos quando houver estrutura para confirmar o diagnóstico, comunicar adequadamente os resultados e garantir seguimento às crianças identificadas.

2.4 CONTRIBUIÇÕES DA GENÉTICA E DAS TECNOLOGIAS GENÔMICAS

O desenvolvimento da genética molecular transformou progressivamente a investigação das doenças raras. Métodos baseados no sequenciamento de múltiplos genes, do exoma ou do genoma permitem investigar simultaneamente diferentes hipóteses diagnósticas, aspecto particularmente relevante diante de fenótipos complexos ou pouco específicos.

Segundo Wright, FitzPatrick e Firth (2018), o sequenciamento do exoma e do genoma apresenta potencial para abreviar a investigação de doenças pediátricas raras e ultrarraras, evitando, em determinados casos, sucessivos procedimentos diagnósticos invasivos e de elevado custo. Apesar disso, a capacidade de produzir grande quantidade de informações genéticas também gera novos desafios, principalmente relacionados à interpretação das variantes identificadas.

No período neonatal, a rapidez da investigação pode assumir importância ainda maior em recém-nascidos criticamente enfermos. Nesses casos, a definição etiológica pode influenciar decisões relacionadas ao tratamento, à necessidade de procedimentos específicos, ao prognóstico e à orientação da família. A utilização das tecnologias genômicas, entretanto, deve estar inserida em uma assistência organizada e não ser compreendida como recurso isolado.

Stark e Scott (2023) ressaltam que o sequenciamento genômico vem modificando o processo tradicional de diagnóstico das doenças raras. Essa transformação favorece a perspectiva de uma assistência mais direcionada às características genéticas de cada condição, mas também amplia a necessidade de profissionais qualificados para interpretar e comunicar resultados complexos.

Nesse contexto, o aconselhamento genético também ocupa posição relevante. A confirmação de uma doença hereditária pode produzir repercussões que ultrapassam o cuidado imediato ao recém-nascido, pois pode fornecer informações sobre recorrência em futuras gestações e sobre a necessidade de investigação de outros integrantes da família. A comunicação dessas informações exige clareza e sensibilidade, especialmente diante da vulnerabilidade emocional frequentemente experimentada pelas famílias durante uma internação neonatal.



2.5 ASSISTÊNCIA MULTIPROFISSIONAL AO RECÉM-NASCIDO COM DOENÇA RARA

A complexidade das doenças raras torna insuficiente uma assistência fragmentada. Dependendo das manifestações apresentadas, o recém-nascido pode necessitar simultaneamente de cuidados médicos, de enfermagem, nutricionais, fisioterapêuticos, psicológicos e de outras especialidades. A composição da equipe deve acompanhar as necessidades clínicas de cada caso, evitando a adoção de um modelo rígido de assistência.

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras estabelece a atenção multiprofissional entre os componentes necessários à organização do cuidado e prevê a articulação entre diferentes pontos da Rede de Atenção à Saúde. Também reconhece a necessidade de acesso oportuno aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis, além da qualificação dos profissionais envolvidos na assistência (Brasil, 2014).

Na prática neonatal, a equipe médica participa da formulação das hipóteses diagnósticas, indicação e interpretação de exames, estabilização clínica e definição das intervenções terapêuticas. A enfermagem, por sua permanência contínua junto ao recém-nascido, desempenha papel importante na observação da evolução clínica, identificação de alterações, administração de terapias, manutenção dos cuidados e orientação dos familiares. Outros profissionais são incorporados conforme as repercussões da doença sobre alimentação, desenvolvimento motor, respiração, comunicação, saúde emocional e demais dimensões do cuidado.

A assistência multiprofissional também favorece a comunicação entre os diferentes serviços envolvidos. Crianças diagnosticadas com doenças raras podem necessitar de acompanhamento prolongado após a alta hospitalar, tornando indispensável a continuidade do cuidado. O encaminhamento para serviços especializados, a comunicação com a atenção primária e a definição de um plano assistencial contribuem para reduzir a fragmentação do acompanhamento.

Outro aspecto importante diz respeito à família. O diagnóstico de uma doença rara durante o período neonatal pode ocorrer em um momento no qual os familiares ainda estão se adaptando ao nascimento e às demandas próprias dos primeiros dias de vida. A necessidade de exames, hospitalizações, decisões terapêuticas e acompanhamento especializado acrescenta novas preocupações. Dessa forma, a assistência não deve se limitar aos parâmetros biológicos da doença, mas incluir comunicação adequada, orientação e participação dos responsáveis nas decisões relacionadas ao cuidado.

2.6 ORGANIZAÇÃO DA ATENÇÃO ÀS DOENÇAS RARAS NO BRASIL

No Brasil, a organização da atenção às pessoas com doenças raras ganhou marco específico com a Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde. Entre seus objetivos estão a redução da



mortalidade e da morbimortalidade, a detecção precoce, o tratamento oportuno, a melhoria da qualidade de vida e a garantia de atenção integral na Rede de Atenção à Saúde (Brasil, 2014).

A política estabelece uma concepção de cuidado que ultrapassa a confirmação diagnóstica. Isso é especialmente relevante no período neonatal, uma vez que a identificação de uma condição rara pode representar apenas o início de um acompanhamento que se estenderá por diferentes fases da vida. A articulação entre maternidades, unidades neonatais, atenção primária, serviços de referência e especialidades torna-se necessária para que a criança não perca o seguimento após a alta.

A própria experiência brasileira com a triagem neonatal demonstra a necessidade dessa continuidade. O rastreamento somente alcança sua finalidade quando resultados alterados são acompanhados de confirmação diagnóstica e acesso às intervenções indicadas. Portanto, ampliar a cobertura de testes sem assegurar a continuidade assistencial não resolve, isoladamente, os desafios enfrentados pelas crianças com doenças raras.

2.7 SÍNTESE DO ESTADO DA ARTE

A literatura analisada demonstra que houve avanço expressivo nas possibilidades de investigação das doenças raras, principalmente com o desenvolvimento das tecnologias genômicas e a expansão das estratégias de triagem. Ao mesmo tempo, permanecem dificuldades relacionadas ao reconhecimento dos sinais iniciais, à heterogeneidade das manifestações, à interpretação de resultados genéticos e ao acesso oportuno a serviços especializados. Wright, FitzPatrick e Firth (2018) evidenciam o potencial da genômica para abreviar a investigação pediátrica, enquanto Stark e Scott (2023) destacam sua possível contribuição para ampliar a identificação precoce de doenças raras no contexto da triagem neonatal.

Os estudos mais recentes também indicam que o atraso diagnóstico permanece um problema relevante. Faye et al. (2024) demonstraram que pessoas com doenças raras ainda enfrentam percursos prolongados até a confirmação diagnóstica, frequentemente acompanhados de diagnósticos anteriores equivocados. Esses achados mostram que os avanços tecnológicos precisam ser acompanhados por mudanças na organização assistencial, qualificação profissional e acesso aos serviços de referência.

No período neonatal, essa discussão ganha particular importância porque determinadas doenças apresentam rápida evolução e podem provocar consequências permanentes quando não identificadas e tratadas oportunamente. A literatura sustenta, portanto, que a resposta às doenças raras nesse período depende da combinação entre suspeita clínica, triagem neonatal, recursos laboratoriais e genômicos e assistência multiprofissional articulada. Permanecem relevantes estudos que avaliem como esses recursos são incorporados aos diferentes contextos assistenciais e quais estratégias podem reduzir as barreiras entre a suspeita inicial, a confirmação diagnóstica e o início do cuidado especializado.



3 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, caráter descritivo e exploratório, desenvolvida com a finalidade de reunir e analisar evidências científicas relacionadas aos desafios para o diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal e à importância da assistência multiprofissional no cuidado ao recém-nascido. A escolha desse método possibilitou reunir resultados de pesquisas com diferentes delineamentos e construir uma análise abrangente sobre o objeto investigado.

A revisão foi organizada a partir das etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008), compreendendo a identificação do tema e definição da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca das publicações, seleção dos estudos, organização das informações, análise crítica dos resultados e apresentação da síntese do conhecimento. A questão norteadora estabelecida foi: quais são os principais desafios para o diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal e quais as contribuições da assistência multiprofissional para o cuidado desses recém-nascidos?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), complementada por documentos oficiais do Ministério da Saúde relacionados às doenças raras e à triagem neonatal. Para a construção da estratégia de busca, foram considerados descritores relacionados aos eixos centrais da pesquisa, entre eles: “doenças raras”, “recém-nascido”, “triagem neonatal”, “diagnóstico precoce” e “equipe multiprofissional”, bem como seus correspondentes em inglês: “rare diseases”, “newborn”, “neonatal screening”, “early diagnosis” e “patient care team”. Os termos foram combinados, conforme as características de cada base, com os operadores booleanos AND e OR.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: artigos científicos disponíveis na íntegra, publicados em português ou inglês, no período de 2018 a 2026, que abordassem doenças raras no período neonatal ou pediátrico inicial, diagnóstico precoce, triagem neonatal, investigação genética ou metabólica e assistência multiprofissional relacionada ao tema. Também foram considerados documentos oficiais brasileiros relevantes para a organização da atenção às doenças raras, independentemente do ano de publicação, quando necessários para contextualizar políticas públicas e diretrizes vigentes.

Como critérios de exclusão, foram retiradas publicações duplicadas entre as bases, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos sem texto completo, trabalhos sem relação direta com os objetivos propostos e estudos direcionados exclusivamente à população adulta. Também foram excluídas publicações que apenas mencionavam doenças raras sem apresentar informações relacionadas ao diagnóstico, à triagem, ao acompanhamento ou à assistência ao recém-nascido e à criança.

O universo da pesquisa foi constituído pelas publicações recuperadas a partir das estratégias de busca nas bases selecionadas. A amostra correspondeu aos estudos que atenderam aos critérios de



elegibilidade após o processo de seleção. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para identificação das publicações potencialmente pertinentes. Em seguida, os textos considerados elegíveis foram examinados integralmente, permitindo verificar sua adequação à questão norteadora e aos objetivos da revisão.

Para a coleta e organização das informações, foi utilizada uma matriz elaborada para esta pesquisa, contemplando as seguintes variáveis: autor e ano de publicação, país, objetivo, desenho do estudo, população investigada, doença ou grupo de doenças abordado, método diagnóstico, principais dificuldades identificadas, contribuição da triagem neonatal ou das tecnologias genéticas, participação da equipe multiprofissional e principais resultados e conclusões. Esse procedimento permitiu sistematizar os dados e comparar os achados das diferentes publicações.

A análise foi realizada de maneira descritiva e temática, sem aplicação de técnicas de metanálise. Após a leitura integral dos trabalhos selecionados, os achados foram agrupados de acordo com a proximidade temática e sua relação com a questão de pesquisa. A interpretação resultou na organização dos conteúdos em quatro eixos principais: desafios para o reconhecimento e diagnóstico precoce das doenças raras; contribuição da triagem neonatal; utilização de recursos genéticos e genômicos no diagnóstico; e importância da assistência multiprofissional e da continuidade do cuidado. Os resultados foram posteriormente confrontados com a literatura científica e com as diretrizes nacionais relacionadas ao tema.

Por utilizar exclusivamente informações provenientes de estudos científicos e documentos disponíveis publicamente, sem abordagem direta de seres humanos, coleta de dados pessoais ou acesso a informações individualizadas, a pesquisa não envolveu intervenção com participantes. Foram respeitados os princípios de integridade científica, autoria e adequada identificação das fontes utilizadas, evitando-se reprodução indevida dos conteúdos consultados.

A organização metodológica adotada buscou garantir coerência entre o problema de pesquisa, os objetivos estabelecidos e a análise da literatura, permitindo identificar tanto os avanços observados no diagnóstico das doenças raras no período neonatal quanto as limitações ainda existentes na assistência e no acesso aos recursos especializados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

A análise da literatura evidenciou que o diagnóstico das doenças raras no período neonatal permanece marcado por desafios clínicos, laboratoriais e assistenciais, apesar dos avanços observados nas técnicas de triagem e investigação genética. Os estudos examinados convergem principalmente em quatro aspectos: dificuldade de reconhecimento precoce das manifestações clínicas, importância da triagem neonatal, contribuição crescente das tecnologias genômicas e necessidade de integração entre diferentes profissionais e níveis de atenção.



Os achados também demonstram que a incorporação de novas tecnologias não substitui a avaliação clínica nem resolve, isoladamente, os obstáculos relacionados ao diagnóstico. A efetividade dessas ferramentas depende da capacidade dos serviços de reconhecer situações suspeitas, solicitar exames adequados, interpretar seus resultados e garantir acompanhamento após a confirmação da doença. Nesse sentido, diagnóstico precoce e continuidade assistencial aparecem como componentes interdependentes do cuidado.

4.1 DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DAS DOENÇAS RARAS

Um dos principais aspectos identificados foi a dificuldade de estabelecer o diagnóstico em tempo oportuno. As doenças raras apresentam elevada heterogeneidade clínica e genética, podendo produzir sinais semelhantes aos observados em condições mais frequentes. No recém-nascido, essa dificuldade assume maior relevância, pois manifestações como hipotonia, dificuldade de alimentação, alterações respiratórias, convulsões e distúrbios metabólicos podem apresentar diferentes causas.

Faye et al. (2024), em pesquisa realizada com 6.507 pessoas que conviviam com 1.675 doenças raras em 41 países europeus, identificaram tempo médio de 4,7 anos entre o início percebido dos sintomas e a confirmação diagnóstica. Metade dos participantes aguardou pelo menos nove meses para obter um diagnóstico e 25% esperaram mais de cinco anos. Embora a pesquisa não tenha sido restrita ao período neonatal, os resultados dimensionam um problema recorrente na assistência às doenças raras: o percurso prolongado entre a primeira manifestação e a definição diagnóstica.

Tabela 1 – Principais achados relacionados ao atraso diagnóstico nas doenças raras

Indicador	Resultado
Participantes avaliados	6.507
Doenças raras representadas	1.675
Países participantes	41
Tempo médio total até o diagnóstico	4,7 anos
Mediana do tempo diagnóstico	9 meses
Participantes que aguardaram mais de 5 anos	25%
Maior risco de atraso entre quem consultou mais de 8 profissionais	OR = 5,06
Maior risco entre participantes que receberam diagnóstico incorreto anteriormente	OR = 2,42

Fonte: Elaborado a partir de Faye et al. (2024).

Os dados da Tabela 1 mostram que o atraso diagnóstico não depende apenas da raridade individual das doenças. Faye et al. (2024) observaram que pessoas que consultaram mais de oito profissionais apresentaram maior probabilidade de atraso diagnóstico, assim como aquelas que receberam pelo menos um diagnóstico equivocado durante sua trajetória. Esses resultados sugerem que a circulação por diferentes



serviços sem adequada integração das informações pode prolongar a investigação, em vez de necessariamente aproximar o paciente da definição diagnóstica.

No período neonatal, reduzir esse intervalo apresenta importância particular. Algumas doenças metabólicas, neuromusculares, imunológicas e genéticas podem evoluir rapidamente ou produzir comprometimentos permanentes quando a intervenção ocorre tardiamente. Dessa forma, antecedentes familiares, alterações congênitas, resultados laboratoriais persistentes e manifestações clínicas sem causa definida devem ser considerados em conjunto durante a investigação.

4.2 TRIAGEM NEONATAL E POSSIBILIDADE DE INTERVENÇÃO PRECOCE

A triagem neonatal apareceu na literatura como um dos principais instrumentos disponíveis para identificar precocemente determinadas condições antes do desenvolvimento de manifestações clínicas graves. Seu benefício está relacionado à possibilidade de localizar recém-nascidos aparentemente saudáveis que apresentam alterações passíveis de confirmação diagnóstica e intervenção.

Entretanto, a triagem convencional contempla apenas parte das doenças raras conhecidas. Essa limitação tem impulsionado discussões sobre a ampliação dos programas e a incorporação de tecnologias genômicas. Stark e Scott (2023) apontam que as doenças raras constituem importante causa de mortalidade infantil e incapacidade ao longo da vida e destacam que o sequenciamento genômico apresenta potencial para ampliar substancialmente a detecção precoce de doenças raras tratáveis.

Essa possibilidade modifica gradualmente a compreensão da própria triagem neonatal. Em vez de investigar somente um conjunto restrito de alterações bioquímicas ou metabólicas, o avanço da genômica permite considerar um número maior de doenças de origem genética. Isso pode ser especialmente relevante quando existem intervenções capazes de modificar a história natural da doença caso iniciadas precocemente.

Contudo, a ampliação do rastreamento também traz desafios. Stark e Scott (2023) chamam atenção para aspectos relacionados à seleção das doenças que devem integrar o rastreamento, interpretação dos achados genéticos, acompanhamento dos casos identificados e consequências da manutenção de informações genômicas ao longo da vida. Portanto, ampliar a capacidade de detecção exige simultaneamente fortalecer os mecanismos de confirmação diagnóstica, aconselhamento e seguimento.

4.3 CONTRIBUIÇÃO DAS TECNOLOGIAS GENÔMICAS

Entre os avanços mais relevantes identificados na literatura está a aplicação do sequenciamento genômico na investigação de recém-nascidos e lactentes com suspeita de doenças genéticas. O recurso pode ser particularmente útil em situações nas quais o quadro clínico é grave, pouco específico ou compatível com diferentes condições.



Stark e Scott (2023) destacam que o sequenciamento genômico modificou o processo tradicional de investigação das doenças raras ao permitir diagnósticos genéticos mais rápidos e precisos para muitos pacientes. Essa característica é especialmente importante na assistência neonatal intensiva, na qual o tempo necessário para definir a etiologia de uma condição pode influenciar decisões terapêuticas e prognósticas.

Dados recentes obtidos no Brasil reforçam essa perspectiva. Em estudo prospectivo envolvendo 100 lactentes criticamente enfermos internados em unidades de terapia intensiva, o sequenciamento genômico produziu diagnóstico molecular confirmado em 32% dos casos e outros 7% foram considerados provavelmente diagnósticos, resultando em rendimento diagnóstico potencial de 39%. O tempo mediano para obtenção dos resultados foi de 13 dias. A utilidade clínica foi reconhecida pelos médicos responsáveis em 81,1% dos participantes.

Tabela 2 – Resultados da utilização do sequenciamento genômico em lactentes criticamente enfermos no Brasil

Variável analisada	Resultado
Lactentes submetidos ao sequenciamento	100
Diagnóstico molecular confirmado	32%
Casos provavelmente diagnósticos	7%
Rendimento diagnóstico potencial	39%
Tempo mediano para resultado	13 dias
Utilidade clínica reconhecida pelos médicos	81,1%

Fonte: Elaborado a partir dos dados do estudo prospectivo brasileiro sobre sequenciamento genômico em lactentes criticamente enfermos (2026).

Os resultados apresentados na Tabela 2 demonstram que o sequenciamento genômico pode produzir informações clinicamente relevantes em parcela expressiva dos pacientes investigados. A obtenção de diagnóstico molecular confirmado em aproximadamente um terço dos participantes merece destaque, sobretudo porque se tratava de crianças criticamente enfermas, nas quais uma definição etiológica pode contribuir para modificar condutas, orientar aconselhamento genético e reduzir investigações sucessivas.

Ao mesmo tempo, os resultados mostram que a tecnologia não esclarece todos os casos. Mesmo considerando os diagnósticos prováveis, mais da metade dos pacientes permaneceu sem uma explicação molecular definitiva. Isso reforça que o sequenciamento deve ser compreendido como parte de um processo diagnóstico mais amplo, associado ao exame clínico, histórico familiar, exames metabólicos, laboratoriais e de imagem e reavaliação periódica das informações disponíveis.

4.4 SÍNTESE DOS PRINCIPAIS DESAFIOS E ESTRATÉGIAS ASSISTENCIAIS

A comparação dos estudos permitiu organizar os principais problemas e estratégias identificados na literatura.



Tabela 3 – Principais desafios e estratégias relacionados ao diagnóstico e à assistência às doenças raras no período neonatal

Desafio identificado	Repercussão assistencial	Estratégia apontada pela literatura
Manifestações clínicas inespecíficas	Dificuldade de suspeita inicial	Avaliação clínica sistemática e reconhecimento de sinais de alerta
Grande diversidade de doenças	Ampliação das hipóteses diagnósticas	Capacitação profissional e acesso a especialistas
Limitações da triagem convencional	Algumas doenças permanecem sem detecção neonatal	Ampliação racional do rastreamento
Demora na confirmação diagnóstica	Possibilidade de atraso terapêutico	Fluxos de encaminhamento e investigação mais ágeis
Complexidade genética	Dificuldade de definição etiológica	Sequenciamento genético/genômico quando indicado
Interpretação de variantes	Possibilidade de resultados inconclusivos	Integração entre genética, laboratório e avaliação clínica
Fragmentação do acompanhamento	Descontinuidade do cuidado	Assistência multiprofissional e integração da rede
Necessidades familiares	Sobrecarga emocional e dificuldade de compreensão	Comunicação, orientação e aconselhamento genético

Fonte: Elaborado pelos autores a partir da literatura analisada, especialmente Stark e Scott (2023) e Faye et al. (2024).

A síntese evidencia que os obstáculos não estão concentrados em uma única etapa. Existem dificuldades desde o reconhecimento dos primeiros sinais até o acompanhamento após o diagnóstico. Assim, a simples disponibilidade de um exame de maior complexidade não garante, por si só, uma assistência adequada. É necessário estabelecer um percurso no qual suspeita clínica, investigação, confirmação diagnóstica, tratamento e acompanhamento estejam articulados.

4.5 ASSISTÊNCIA MULTIPROFISSIONAL E CONTINUIDADE DO CUIDADO

Os resultados da revisão reforçam que o diagnóstico de uma doença rara no período neonatal não encerra o processo assistencial. Pelo contrário, frequentemente representa o início de um acompanhamento prolongado, que pode envolver diferentes especialidades conforme as manifestações e a evolução clínica da criança.

A atuação médica apresenta importância na investigação etiológica, estabilização do recém-nascido, interpretação dos exames e definição terapêutica. A enfermagem participa continuamente da observação clínica, administração das terapias, identificação de alterações, cuidados relacionados à alimentação, manutenção da segurança e orientação dos familiares. Geneticistas e profissionais especializados em diagnóstico laboratorial contribuem para a seleção e interpretação de testes, enquanto nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, farmacêuticos e outros profissionais podem ser incorporados conforme as necessidades identificadas.

Os achados relacionados ao sequenciamento genômico também demonstram que a confirmação etiológica apresenta repercussões que ultrapassam o diagnóstico propriamente dito. No estudo brasileiro



com lactentes criticamente enfermos, os resultados dos testes apresentaram impacto sobre manejo clínico, aconselhamento genético ou aspectos relevantes para os pacientes e familiares. Esse resultado demonstra que a informação genética pode interferir tanto na conduta imediata quanto no planejamento do acompanhamento e na orientação da família.

A integração da equipe assume especial importância diante de diagnósticos que exigem mudanças rápidas na alimentação, utilização de medicamentos específicos, suporte respiratório, fisioterapia ou outros cuidados. Nesses casos, a comunicação entre profissionais reduz a fragmentação da assistência e favorece a construção de um plano compatível com as necessidades do recém-nascido.

4.6 IMPLICAÇÕES PARA A ASSISTÊNCIA NEONATAL

A análise conjunta dos resultados permite observar uma mudança progressiva no campo das doenças raras. O modelo fundamentado predominantemente na manifestação clínica e em sucessivos exames direcionados passa a conviver com estratégias de investigação capazes de avaliar simultaneamente grande quantidade de informações genéticas. Essa transformação oferece novas possibilidades, mas também aumenta a necessidade de profissionais preparados para utilizar e interpretar adequadamente essas informações.

A comparação entre os estudos de Faye et al. (2024) e Stark e Scott (2023) evidencia duas faces do problema. De um lado, permanecem percursos diagnósticos prolongados e marcados por consultas sucessivas; de outro, tecnologias genômicas oferecem a possibilidade de abreviar parte desse percurso e ampliar a detecção precoce. Os dados brasileiros sobre sequenciamento genômico em pacientes criticamente enfermos acrescentam evidência de que essa tecnologia pode apresentar utilidade clínica também no contexto nacional.

Entretanto, a incorporação dessas tecnologias deve ocorrer de maneira articulada à organização dos serviços. O benefício de um diagnóstico rápido é reduzido quando inexistem mecanismos de encaminhamento, profissionais capacitados ou continuidade do tratamento. Da mesma forma, uma triagem ampliada somente alcança sua finalidade quando os resultados positivos conduzem à confirmação diagnóstica e ao acesso às intervenções necessárias.

Dessa forma, os resultados respondem ao problema proposto ao demonstrar que o diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal depende de fatores que ultrapassam a disponibilidade tecnológica. Suspeita clínica qualificada, triagem neonatal, acesso a métodos diagnósticos apropriados, integração entre medicina, enfermagem e demais profissionais e continuidade assistencial constituem elementos complementares. A articulação desses componentes apresenta potencial para reduzir o percurso até o diagnóstico, antecipar intervenções e oferecer suporte mais adequado ao recém-nascido e à família.



5 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo permite concluir que o diagnóstico precoce das doenças raras no período neonatal constitui um processo complexo, que depende da associação entre reconhecimento clínico, triagem neonatal, acesso aos recursos diagnósticos e organização adequada da assistência. A diversidade das manifestações e a possibilidade de sinais iniciais pouco específicos exigem atenção qualificada dos profissionais envolvidos no cuidado ao recém-nascido.

Os objetivos propostos são atingidos ao se identificarem os principais fatores que dificultam o reconhecimento precoce dessas condições e ao se evidenciar a contribuição da triagem neonatal e das tecnologias genéticas e genômicas para a investigação diagnóstica. Consta-se que os avanços tecnológicos ampliam as possibilidades de identificação de doenças raras em fases iniciais, mas sua efetividade depende da existência de fluxos assistenciais capazes de assegurar confirmação diagnóstica, intervenção oportuna e acompanhamento contínuo.

A análise também demonstra que a assistência multiprofissional constitui elemento essencial do cuidado neonatal. A integração entre medicina, enfermagem, genética e demais áreas envolvidas favorece a avaliação global do recém-nascido, a definição das condutas terapêuticas, o acompanhamento das necessidades específicas e a orientação aos familiares. Nesse processo, a comunicação entre os profissionais e a articulação dos diferentes níveis de atenção contribuem para reduzir a fragmentação do cuidado.

Como contribuição prática, o estudo reforça a necessidade de fortalecer a capacitação das equipes neonatais para o reconhecimento de sinais sugestivos de doenças raras, ampliar o acesso aos métodos diagnósticos quando clinicamente indicados e estabelecer mecanismos eficientes de encaminhamento aos serviços especializados. No campo teórico, evidencia-se que o diagnóstico precoce deve ser compreendido para além da realização de exames, envolvendo uma rede assistencial preparada para transformar a identificação da doença em cuidado efetivo.

Conclui-se, portanto, que a pergunta norteadora é respondida ao se verificar que os principais desafios para o diagnóstico precoce estão relacionados à heterogeneidade das doenças, à inespecificidade das manifestações iniciais, às limitações do rastreamento e às barreiras de acesso aos recursos especializados. A assistência multiprofissional contribui para enfrentar esses obstáculos ao integrar diferentes conhecimentos e práticas em torno das necessidades do recém-nascido e de sua família.

Entre as limitações do estudo destaca-se sua natureza bibliográfica, que não permite avaliar diretamente a realidade de serviços neonatais específicos nem estabelecer relações de causalidade entre as estratégias identificadas e os desfechos clínicos. Estudos futuros podem investigar a aplicação das tecnologias genômicas em diferentes contextos assistenciais brasileiros, o tempo transcorrido entre suspeita e confirmação diagnóstica e os resultados de modelos multiprofissionais de acompanhamento. O



aprofundamento dessas questões pode contribuir para a construção de estratégias capazes de reduzir atrasos diagnósticos e ampliar a qualidade e a continuidade da assistência às crianças com doenças raras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde – SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília, DF: Ministério da Saúde.

CEYHAN-BIRSOY, Ozge et al. Interpretation of genomic sequencing results in healthy and ill newborns: results from the BabySeq Project. **The American Journal of Human Genetics**, Cambridge, v. 104, n. 1, p. 76-93, 2019. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.11.016.

FARNAES, Lauge et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. **npj Genomic Medicine**, London, v. 3, art. 10, 2018. DOI: 10.1038/s41525-018-0049-4.

FAYE, Fatoumata et al. Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey. **European Journal of Human Genetics**, London, v. 32, p. 1116-1126, 2024. DOI: 10.1038/s41431-024-01604-z.

HOLM, Ingrid A. et al. The BabySeq project: implementing genomic sequencing in newborns. **BMC Pediatrics**, London, v. 18, art. 225, 2018. DOI: 10.1186/s12887-018-1200-1.

KRANTZ, Ian D. et al. Effect of whole-genome sequencing on the clinical management of acutely ill infants with suspected genetic disease: a randomized clinical trial. **JAMA Pediatrics**, Chicago, v. 175, n. 12, p. 1218-1226, 2021. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.3496.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.

STARK, Zornitza; SCOTT, Richard H. Genomic newborn screening for rare diseases. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 24, n. 11, p. 755-766, 2023. DOI: 10.1038/s41576-023-00621-w.

WOJCIK, Monica H. et al. Discordant results between conventional newborn screening and genomic sequencing in the BabySeq Project. **Genetics in Medicine**, New York, v. 23, n. 7, p. 1372-1375, 2021. DOI: 10.1038/s41436-021-01146-5.

WRIGHT, Caroline F.; FITZPATRICK, David R.; FIRTH, Helen V. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 19, n. 5, p. 253-268, 2018. DOI: 10.1038/nrg.2017.116.