

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2002

# ÍNDICE

Introdução -----	5
1 – Desenvolvimento do Programa -----	8
2 – Comissão Nacional-----	16
3 – Assistência aos Doentes-----	19
4 – Resultados-----	25
5 – Conclusões-----	42
6 – Nota Final-----	46
– Publicações Científicas da Equipa -----	48
– Anexo - 1-----	54
– Anexo - 2-----	55
– Anexo - 3-----	56
– Anexo - 4-----	57

# INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

O anúncio duma doença diagnosticada pelo rastreio neo-natal é uma situação invulgar, e muito diferente das condições “habituais” em que um bebé está doente e os pais o levam ao médico para que faça um diagnóstico e institua um tratamento.

No primeiro caso trata-se de um bebé aparentemente saudável, e que está habitualmente em casa, num ambiente de felicidade e grande alegria.

É certo que a mãe sabe que ele fez o “teste do pézinho” e lembra-se que havia uma possibilidade remota de aparecerem uma ou duas doenças esquisitas.

Aceita isso muito bem, mas mais como uma medida de prevenção útil, quase como uma vacina.

O pensamento generalizado é que essas coisas só acontecem aos outros!

Há pois que ter muito cuidado com a forma escolhida para contactar os pais, dar a notícia e explicar as soluções médicas existentes.

O telefone é o meio ideal. É rápido e é o que melhor substitui o contacto pessoal, que seria o mais desejável mas não é possível de praticar.

O telefonema deve ser feito com competência e grande sensibilidade.

Normalmente este primeiro contacto é feito com a mãe. O simples anúncio de que o telefonema é feito do Instituto de Genética já é um grande choque. A mãe às vezes começa logo a chorar! Há pois necessidade de darmos de imediato uma boa notícia, e essa só pode ser a de que a doença tem tratamento e o bebé, desde que cumpra esse tratamento, vai ter uma vida normal e saudável.

É necessário dar todas as explicações possíveis sobre a doença em causa, sossegar a mãe, não ter pressa de acabar a conversa, e deixar o nosso telefone para posterior contacto.

Quando desligarmos o telefone a mãe fica sozinha com a sua angústia, e começa a pôr em dúvida todos os projectos que tinha sonhado para o seu filho.

À noite fala com o marido, relata o que o médico lhe disse e surge muitas vezes a necessidade de saber mais coisas.



A Internet pode ajudar os pais de melhor nível cultural, mas muitas vezes só confunde.

O ideal é um 2º contacto por iniciativa dos pais.

Outro aspecto muito importante do primeiro contacto telefónico é a orientação a dar aos pais. Deixar bem claro o que devem fazer, e dar a indicação dos centros especializados onde o bebé pode ser tratado.

Este primeiro contacto e as palavras nele proferidas, ficarão para sempre gravados na memória afectiva da mãe.

É por isso fundamental tudo fazer para que as primeiras impressões de drama e angústia, possam lentamente ser substituídas por sensações de esperança e confiança no futuro.

# **DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA**

## **1 – DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA**

- No dia 31 de Janeiro, Dia do Instituto de Genética, na cerimónia de distribuição de Prémios, o Dr. Rui Vaz Osório foi agraciado com a medalha de prata do Ministério da Saúde por serviços distintos.

Dado que esta distinção contempla fundamentalmente o trabalho desenvolvido no âmbito do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, considerámo-la logicamente extensiva a toda a equipa que conosco tem colaborado no rastreio e prevenção de doenças genéticas em Portugal.

- Em Fevereiro, foi enviado para o Ministério da Saúde um ofício, lembrando a necessidade do estabelecimento de um protocolo que regule e oficialize a comparticipação do Estado nos custos dos alimentos hipoproteicos para os doentes com Fenilcetonúria ou outras doenças metabólicas.

- Foi dada pela Direcção do Instituto de Genética Médica autorização para a deslocação da carrinha do IGM a Lisboa para transporte de produtos dietéticos a distribuir pelos doentes da Região Sul.

- Em Agosto, realizou-se na Galiza como habitualmente, um acampamento de Verão para Fenilcetonúricos, tendo a Presidente da APOFEN acompanhado um grupo de jovens portugueses que participaram neste convívio com jovens de outras nacionalidades.

- Em Setembro, foi-nos oferecido pelo “Kiwanis Clube do Porto” um cheque no valor de 1.250 Euros, que destinamos à execução da versão em Inglês do filme sobre a Fenilcetonúria.

Este filme foi apresentado e distribuído em Oslo, em Outubro, durante o Congresso da “European Society for Phenylketonuria”.

- De 11 a 13 de Outubro, realizou-se em Castelo Branco o “III Encontro Nacional da APOFEN”. Como habitualmente o Encontro teve uma componente científica e outra social, procurando assim ir ao encontro das necessidades dos pais e dos jovens fenilcetonúricos, quer pela divulgação dos progressos científicos que vão

surgindo, quer pela troca de experiências que as várias famílias vão desenvolvendo no tratamento e acompanhamento dos seus filhos.

Teve particular interesse a reunião com jovens fenilcetonúricos em que cada um apresentava e discutia os problemas ocasionados pela dieta, na escola, com os amigos, com os namorados, etc.

Na sequência do programa científico e de divulgação que vimos cumprindo anualmente, foram proferidas as seguintes palestras:

- Na Faculdade de Direito – Centro de Direito Biomédico

Coimbra

19 de Janeiro – “Confidencialidade e protecção de dados”

26 de Janeiro – “Clonagem”

*Rui Vaz Osório*

- Na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação

Porto, 25 de Outubro

“Fenilcetonúria e outras Doenças Metabólicas”

*Manuela Almeida*

- Nos “Encontros Semanais do IGM”

Porto, 9 de Janeiro

“Apoio Nutricional às Doenças Hereditárias do Metabolismo”

*Manuela Almeida e Manuela Nogueira*

- O Dr. Vaz Osório deslocou-se a várias Escolas para proferir diversas palestras, tendo sempre referido a importância do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

20 de Março – “Externato Delfim Ferreira”

Riba d’Ave

22 de Março – “Escola Secundária D. Dinis”

S<sup>to</sup> Tirso

16 de Abril – “Colégio N.<sup>a</sup> Sr<sup>a</sup> da Assunção”

Anadia

23 de Abril – “Escola Secundária Francisco da Holanda”  
Guimarães

6 de Maio – “Escola Secundária”  
Mesão Frio

20 de Maio – “Instituto Superior”  
Paços de Brandão

16 de Outubro– “Escola Secundária”  
Oliveira de Azemeis

- Na Direcção Geral da Saúde  
Lisboa, 21 de Julho e 27 de Setembro  
Registo e rastreio de doenças genéticas”  
*R. Vaz Osório*

- No “III Encontro Nacional da APOFEN”  
Castelo Branco, 11 a 13 de Outubro

“Doenças Metabólicas”  
*Esmeralda Martins*

“Apoio Nutricional às Doenças Hereditárias do Metabolismo”  
*Manuela Almeida*

“Novidades sobre o tratamento da Fenilcetonúria”  
*Manuela Nogueira*

“O novo rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo”  
*Laura Vilarinho*

“Coimbra, novo Centro de Tratamento da PKU”  
*Paula Garcia*

“Colaboración entre España y Portugal”  
*Pilar Clerie*



# COMISSÃO NACIONAL

## 2 – COMISSÃO NACIONAL

A reunião anual dos grupos de trabalho dos vários Centros de Tratamento da Fenilcetonúria e Hipotiroidismo Congénito realizou-se em Lisboa, no Hospital S<sup>ta</sup> Maria, no dia 4 de Fevereiro.

Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo.

- Como habitualmente a reunião começou pela confirmação dos casos detectados, decisões a tomar em relação aos doentes em estudo e informações sobre os casos em tratamento nos vários Centros.
- Foi levantado o problema da alimentação das crianças Fenilcetonúricas nas escolas, e discutida a legislação vigente. Embora não haja logicamente nenhuma legislação que obrigue as escolas a fornecer alimentação gratuita a estas crianças, tem havido neste domínio um grande espírito de colaboração. Duma maneira geral, todas as escolas colaboram, utilizando na cantina quer os alimentos autorizados, quer os produtos dietéticos especiais. Algumas escolas têm mesmo recorrido à Acção Social, o que possibilita oferecer a alimentação grátis a estes doentes. Seria conveniente estimular estas iniciativas.
- Foi apresentado um projecto da Consulta de Nutrição do Instituto de Genética referente ao tratamento da Fenilcetonúria com a BH<sub>4</sub>  
O primeiro passo será o da execução de uma prova de sobrecarga com Fenilalanina e estudo da resposta ao tratamento.  
Vai ser escolhido um grupo de crianças com Fenilcetonúria moderada – valores ao rastreio até 15mg/dl – desde que, como é óbvio, haja concordância dos pais.  
Ficou combinado entre as Doutoradas Isabel Rivera e Laura Vilarinho, incluir no grupo dos doentes a estudar, todos os que apresentassem a mutação V388M, dado ser bastante frequente em Portugal e corresponder a uma actividade residual da Fenilalanina Hidroxilase de 43%.

- O Dr. Vaz Osório comunicou que estão reunidas as condições para uma nutricionista do IGM se deslocar a outros Centros de Tratamento, no sentido de se procurar, tanto quanto possível, uniformizar os esquemas dietéticos praticados nas várias regiões do País.

Ficou combinado avançar com esta iniciativa já nos próximos meses de Março e Abril, passando a nutricionista uma semana em Lisboa no Hospital S<sup>ta</sup> Maria com as Dr<sup>as</sup> Aidil e Zélia Patrícia, e outra semana em Ponta Delgada com as nutricionistas do Hospital e do Centro de Saúde.

# **ASSISTÊNCIA AOS DOENTES**

### 3 – ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

- A Assistência aos doentes rastreados continua a processar-se nos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo.

O apoio laboratorial aos Centros da Madeira e Açores é dado pelos Centros do Porto e Lisboa.

- O tempo médio de início de tratamento foi este ano de 12,7 dias, mantendo-se assim dentro dos limites previstos (12/13 dias)

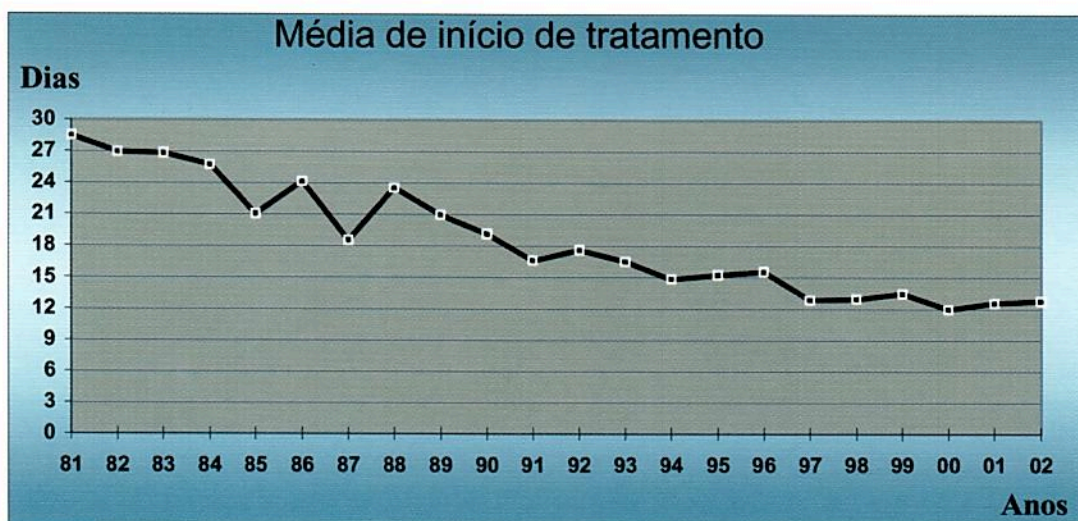


Fig. 1

- Continuou o estudo dos doentes com Hipotiroidismo Congénito, no sentido do estabelecimento dum diagnóstico etiológico correcto.

Embora seja feita uma ecografia da tiróide logo após o diagnóstico, a cintilografia com Tecnésio só é realizada aos 3 anos de idade, para não atrasar o início do tratamento.

Nesse sentido, foram já estudadas 486 crianças, com os seguintes resultados:



	<b>Ectopia</b>	<b>Agenesia</b>	<b>Tiróide em localização normal</b>
<b>Porto</b>	179	25	63
<b>Lisboa</b>	61	56	37
<b>Coimbra</b>	29	6	30
<b>Total</b>	269	87	130

Fig. 2

- A **Consulta de Nutrição** desenvolveu as seguintes acções:

- Deslocações às Escolas onde as crianças fenilcetonúricas fazem a sua aprendizagem, explicando aos professores a doença, o tratamento dietético e possíveis problemas que se podem evitar.  
Foram também adaptadas as ementas de algumas dessas escolas.
- Actualização dos “Folhetos informativos para pais e professores” e das “Tabelas de Equivalentes” para Doenças Hereditárias do Metabolismo.
- Estudo estatístico para o ano 2002 dos produtos hipoproteicos pobres em Fenilalanina, e actualização da tabela na sua composição nutricional.
- Elaboração dum folheto com o “Modo de preparação e utilização dos produtos hipoproteicos”
- Experimentação de receitas elaboradas pelos pais (para o 3º volume do livro “Comer bem...sem fazer mal”), integrada na Escola de Cozinha.

- A **Consulta de Psicologia**, para além da avaliação e seguimento de casos, estabeleceu contactos frequentes com estruturas de intervenção precoce (da Segurança Social ou privadas), de ensino pré-primário, primário e secundário, colaborando com professores e técnicos de educação especial na implementação de programas de intervenção comportamental, e/ou de apoio pedagógico em áreas cognitivas específicas, bem como na planificação de uma orientação escolar e/ou vocacional futura.

Desenvolveu ainda as seguintes actividades:

1 – Actualização do ficheiro “Hipotiroidismo Congénito”, com os seguintes dados:

- Data de nascimento
- Sexo
- Data de início do tratamento
- Valores iniciais de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH
- Etiologia
- Resultados do exame neurológico aos 6 anos
- Patologias associadas
- Nível socio-cultural
- Idades de avaliação
- Resultado global de QD/QI obtido nas diferentes avaliações

2 – Elaboração de 4 ficheiros relativos à população de crianças fenilcetonúricas:

**Ficheiro Nº 1** – “Identificação”, com os seguintes dados:

- Nº de identificação das colheitas
- Nº do processo do IGM
- Nome
- Classificação da doença (clássica, moderada ou diagnóstico tardio)
- Data de início do tratamento
- Nº do processo de Psicologia
- Data de nascimento
- Sexo
- Nível socio-cultural

- Idades de avaliação (estudo longitudinal)
- Resultado global de Q.D./Q.I obtido nas diferentes avaliações
- Identificação do teste utilizado
- Medianas dos valores de fenilalanina em cada ano. Definição da qualidade do controlo dietético a partir do cálculo das medianas
- Patologias associadas

**Ficheiro Nº 2** – “Correlação – Qualidade de Controlo Dietético / Níveis de Desenvolvimento Global” que permite visualizar graficamente a evolução dos valores de desenvolvimento (Q.D. / Q.I.) ao longo dos anos em paralelo com o controlo dietético relativo a cada doente.

A qualidade do controlo dietético foi uma variável introduzida neste estudo e foi calculada anualmente a partir da mediana dos valores de fenilalanina das colheitas efectuadas. Para cada criança foram considerados todos os valores de fenilalanina obtidos nas colheitas efectuadas desde os primeiros dias de vida (data em que foram diagnosticadas e iniciaram tratamento). Foram considerados todos os valores registados até 31 de Dezembro de 2002 num total de 21.500 colheitas efectuadas.

**Ficheiro Nº 3** – “Identificação/Distribuição Geográfica dos Casos”, que permite caracterizar a população em termos de distribuição geográfica

**Ficheiro Nº 4** – “Ficheiro Escola” que permite caracterizar a população de crianças e jovens fenilcetonúricos em função de:

- Idade actual (Dezembro de 2002)
- Frequência de ensino pré-primário
- Ano de escolaridade ou curso profissional
- Anos de insucesso escolar
- Dificuldades em áreas curriculares específicas
- Apoios pedagógicos (ensino especial) e/ou terapêuticos

Para a actualização dos dados deste ficheiro foi efectuado contacto com todos os pais de crianças em idade escolar ou pré-escolar e com alguns estabelecimentos de ensino para esclarecer o tipo de currículos e apoios dados.

A informação destes ficheiros inclui a população total de crianças fenilcetonúricas seguidas no Porto, Coimbra, Açores e Madeira.

Para o estudo de algumas variáveis relativas a esta população em particular, foram adquiridas as seguintes escalas:

- “Parenting Stress Index” (PSI) de R. Abidin (1990). Tendo conhecimento da existência de uma adaptação portuguesa da escala, foi pedida a autorização da Doutora Salomé Santos, Professora Auxiliar da Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Lisboa, para a sua utilização. A adaptação portuguesa desta escala constituiu objecto da sua tese de Doutoramento.
- “Culture-Free Self-Esteem Inventory” de J. Battle (1981). Esta escala tem três formas: A e B – para alunos do 2º ao 9º ano; forma AD – para adultos. Relativamente a esta escala foi feita a tradução destas três formas. Posteriormente e relativamente a cada uma das formas, foi feita uma reflexão falada a partir da qual se introduziram algumas modificações na tradução inicial. Foi feita uma retroversão que será enviada ao autor com, o objectivo de emitir parecer sobre a possibilidade de utilização da escala, com as referidas alterações, na população portuguesa.



## **RESULTADOS**



#### 4 - RESULTADOS

Foram estudados 113.897 recém-nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

2002

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Viana do Castelo	231	165	153	179	188	139	209	187	180	219	183	203
Braga	919	736	694	778	903	749	962	804	814	915	723	792
Vila Real	203	123	139	157	171	152	169	143	157	204	127	153
Bragança	86	73	62	72	101	78	90	110	96	92	79	85
Porto	2.076	1.507	1.567	1.815	1.890	1.632	2.051	1.919	1.991	2.144	1.750	1.776
Aveiro	648	536	565	574	628	516	731	601	624	643	564	589
Viseu	326	250	321	302	307	302	303	325	311	335	273	295
Guarda	144	86	95	100	122	108	121	115	117	109	89	87
Coimbra	414	368	360	405	456	370	424	429	389	449	355	372
Açores	333	229	246	261	273	212	254	258	282	252	261	204
Madeira	287	250	253	250	273	213	240	279	285	282	243	248
Leiria	418	336	344	402	390	322	435	411	395	443	370	377
Setúbal	771	662	681	735	756	700	835	753	806	850	667	675
Lisboa	2.438	1.803	1.909	2.144	2.326	2.045	2.356	2.277	2.205	2.462	2.103	2.137
Castelo Branco	138	112	133	128	128	112	126	137	131	147	125	125
Santarém	391	298	297	355	336	325	370	348	403	367	358	336
Beja	135	77	96	115	110	107	90	103	85	116	92	92
Portalegre	80	70	80	77	85	64	79	70	85	103	71	76
Évora	147	116	136	139	168	104	141	144	122	174	135	165
Faro	408	297	332	364	332	323	372	421	410	404	361	363
Macau	1				1	2			1	2	1	2
Total	10.594	8.094	8.463	9.352	9.944	8.575	10.358	9.834	9.889	10.712	8.930	9.152

Fig. 3

Deste total, 113.887 nasceram no Continente e Regiões Autónomas da Madeira e Açores e 10 em Macau.

O número de recém-nascidos rastreados mensalmente foi o seguinte:

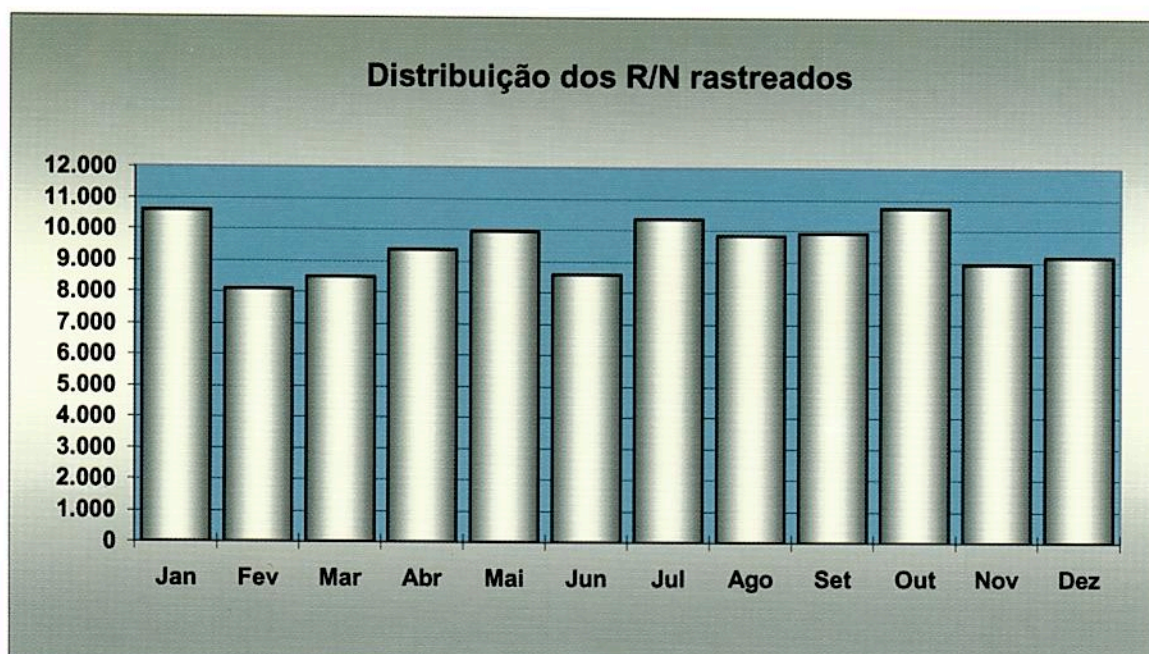


Fig. 4

Como habitualmente, os valores mais baixos foram registados em Fevereiro. Curiosa é a verificação de que os meses de Janeiro e Outubro estão com muita frequência associados a uma maior natalidade.

Foram encontrados 37 casos de Hipotiroidismo Congénito e 16 de Fenilcetonúria com a seguinte distribuição geográfica:

#### Hipotiroidismo Congénito

<b>Porto</b>	<b>5</b>
Oliveira do Douro	1
Póvoa de Varzim	1
Penha Longa	1
Fagoses	1
Fonte Arcada	1
<b>Lisboa</b>	<b>9</b>
Lisboa	2

Monte da Caparica-----	1
Albarraque -----	1
Cadaval-----	1
Olivais-----	1
Póvoa de S <sup>ta</sup> Iria-----	1
Mafra -----	1
Portela de Carnaxide-----	1
<b>Setúbal-----</b>	<b>3</b>
Setúbal-----	1
Grandola -----	1
Azeitão -----	1
<b>Vila Real -----</b>	<b>3</b>
Montalegre -----	1
Vila Real -----	1
Pedras Salgadas-----	1
<b>Aveiro -----</b>	<b>1</b>
Arrifana -----	1
<b>Braga -----</b>	<b>7</b>
Barcelos -----	2
Braga -----	3
Gualtar -----	1
Celorico de Basto-----	1
<b>Coimbra -----</b>	<b>2</b>
Tábua-----	1
Cantanhede -----	1
<b>Castelo Branco-----</b>	<b>1</b>
Seia -----	1

<b>Aveiro</b>	-----	<b>2</b>
Feira	-----	1
Espinho	-----	1
<b>Faro</b>	-----	<b>2</b>
Olhão	-----	1
Lagoa	-----	1
<b>Évora</b>	-----	<b>1</b>
Évora	-----	1
<b>Beja</b>	-----	<b>1</b>
Beja	-----	1

### Fenilcetonúria

<b>Faro</b>	-----	<b>2</b>
Quarteira	-----	1
S. Brás de Alportel	-----	1
<b>Coimbra</b>	-----	<b>1</b>
Coimbra	-----	1
<b>Porto</b>	-----	<b>4</b>
Penafiel	-----	1
Penhalonga	-----	1
Ermesinde	-----	1
Besteiros	-----	1
<b>Madeira</b>	-----	<b>1</b>
Ribeira Brava	-----	1

<b>Lisboa</b>	-----	<b>4</b>
Lisboa	-----	2
Queluz	-----	1
Oeiras	-----	1
 <b>Açores</b>	-----	 <b>1</b>
S. Miguel – Ribeira Grande	-----	1
 <b>Viana</b>	-----	 <b>1</b>
Valença	-----	1
 <b>Évora</b>	-----	 <b>1</b>
Alandroal	-----	1
 <b>Aveiro</b>	-----	 <b>1</b>
Arouca	-----	1

-----/----/-----

Os doentes rastreados estão a ser seguidos nos Centros de Tratamento conforme se discrimina no quadro seguinte:



### Distribuição dos casos detectados

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	37	18	17	2	0	0
Fenilcetonúria	16	6	7	1	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>53</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Hiperfenilalaninemia (Galactosemia)	2			2		
Hiperfenilalaninemia Moderada	6					

Fig. 5

Os casos de hiperfenilalaninemia moderada continuam em observação mas sem tratamento, dado que os valores de fenilalanina se têm mantido abaixo dos 6,0 mg/dl.

Sempre que ao rastreio surge um valor de Fenilalanina superior a 3,5 mg/dl é feito o doseamento da Galactose. Foram assim detectados dois casos de Galactosemia, que apresentavam ao rastreio valores de Fenilalanina de 4,9 e 9,5 mg/ml com galactosemias de 206 e 460 mg/dl, respectivamente.

Ambas as crianças se encontram em tratamento no Hospital Pediátrico de Coimbra.

Dado que a Galactosemia se encontra normalmente associada a um aumento secundário e moderado de Fenilalanina, conseguimos assim identificar praticamente todos os casos de Galactosemia que surgem anualmente no nosso País (frequência 1/60.000).

Em relação às duas doenças rastreadas, foram encontrados os seguintes casos transitórios:

### Casos transitórios

Doença	Nº Casos
Hipotiroidismo	189
Hiperfenilalaninemia	79
<b>Total</b>	<b>268</b>

Fig. 6

Os casos de Hipotiroidismo transitório (valores de TSH > 20  $\mu$ U/ml posteriormente não confirmados) estão representados no quadro seguinte:

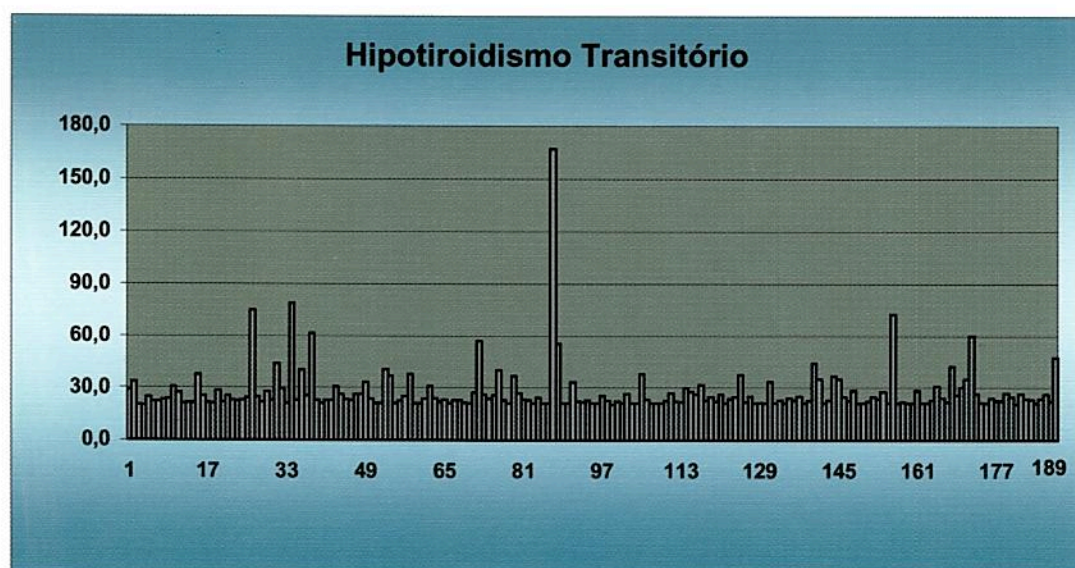


Fig. 7

Merece particular atenção o caso nº 87, que apresentava ao rastreio uma TSH de 166,8  $\mu$ U/ml e uma  $T_4$  de 1,1  $\mu$ g/dl.

Trata-se dum grande prematuro nascido no Hospital Cruz de Carvalho, no Funchal, que chegou a iniciar terapêutica no primeiro mês de vida.

Porém, como às 6 semanas os valores normalizaram (TSH – 0,5  $\mu$ U/ml e  $T_4$  – 8,4  $\mu$ g/dl), suspendeu o tratamento, continuando a manter os valores normais.

Em relação às hiperfenilalaninemias transitórias (valores de fenilalanina >3,5 mg/dl com normalização posterior), os casos encontrados estão representados no quadro seguinte:

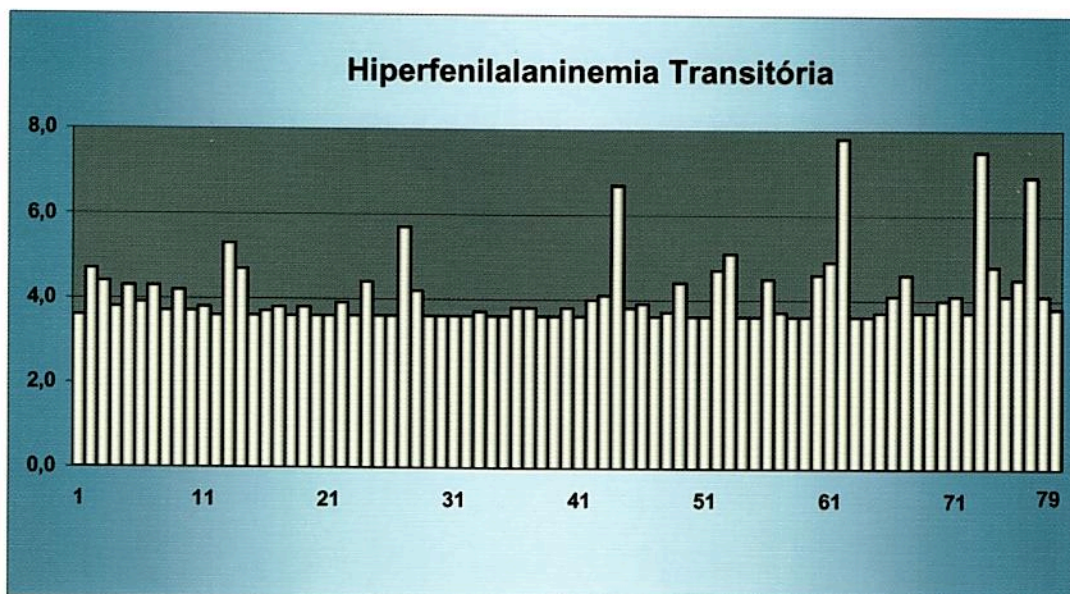


Fig. 8

Conforme referimos no relatório do ano passado, decidimos alterar o valor de chamada de 3,0 para 3,5 mg/dl de Fenilalanina dada a probabilidade de aparecer um caso positivo nesse intervalo de valores ser praticamente nula.

Por esse motivo, o número de formas “transitórias” de hiperfenilalaninemia diminuiu de 291 em 2001 para 79 este ano. Verifica-se assim que o nosso principal objectivo – diminuir o número de pais “assustados” por um pedido de confirmação não justificado – foi plenamente conseguido.

O caso nº 62, nascido no Porto, tinha ao rastreio uma fenilalanina de 7,8 mg/dl, que normalizou aos 2 meses de idade.

O caso nº 73, também nascido no Porto, apresentava ao rastreio o valor de 7,5 mg/dl, que normalizou ao fim do 1º mês de vida.

Eram dois bebés de termo e saudáveis, que estavam a ser alimentados com sobrecarga de leite. Nenhum chegou a iniciar tratamento.



É de referir a ocorrência de 5 recém-nascidos que faleceram antes de ser possível proceder a uma 2ª colheita, e que apresentavam ao rastreio valores moderadamente aumentados de fenilalanina.

Três tinham valores entre 3 e 5 mg/dl, e não temos qualquer informação suplementar.

Dos outros dois, o primeiro faleceu ao 8º dia na Ilha do Pico – Açores, tendo nascido em Angra do Heroísmo. Tinha ao rastreio uma fenilalanina de 9,3 mg/dl, com elevação simultânea de todos os outros aminoácidos, o que sugere um processo catabólico secundário, provavelmente devido a sepsis.

O segundo, também dos Açores, foi transferido para a Maternidade Alfredo da Costa, por Síndrome Malformativa grave. Apresentava ao rastreio uma fenilalanina de 8,3 mg/dl e faleceu aos 11 dias de vida.

De notar ainda um recém-nascido de Aveiro que fez o rastreio no Hospital Pediátrico de Coimbra, com um valor de fenilalanina de 37,5 mg/dl, que normalizou logo na 2ª colheita.

Dado que na 1ª amostra se encontrou também uma substância com tempo de retenção igual ao da Citrulina, pensamos que deve ter ocorrido qualquer contaminação da ficha.

A frequência dos casos que referimos como “transitórios” tanto na Fenilcetonúria como no Hipotireoidismo Congénito, merece a nosso ver uma análise mais pormenorizada.

Se construirmos um gráfico que mostre a variação dessa frequência ao longo dos últimos 10 anos, verificamos de imediato um aumento de frequência de casos “transitórios” nos últimos 8 anos para a Fenilcetonúria, e nos últimos 5 para o Hipotireoidismo Congénito.

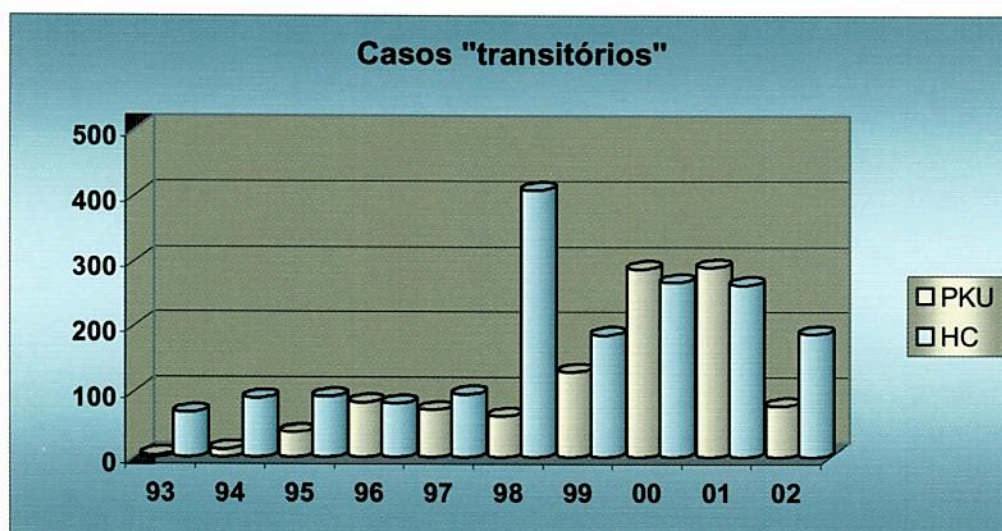


Fig. 9

Estas formas transitórias podem ser originadas por causas médicas, limites dos valores de chamada ou erros ocasionais.

- Dentre as primeiras, as mais frequentes são a prematuridade, doença materna, patologias associadas ou uso de betadine. Com excepção da prematuridade, são situações que se têm mantido estáveis ao longo destes 10 anos.

Porém, o número de prematuros tem aumentado, não só pelo desenvolvimento dos cuidados neonatais como pelo aumento do número de gémeos. É uma causa particularmente significativa para os casos de Hipotiroidismo Congénito.

- Num programa de rastreio, o estabelecimento dum valor de chamada, é particularmente delicado. Valores muito altos podem originar falsos negativos, logo aumento do número de doentes não detectados.

Valores demasiado baixos correspondem a falsos positivos, alarme desnecessário dos pais e aumento dos casos "transitórios".

Temos procurado ajustar os valores de chamada para estas duas doenças tendo em conta não só todos estes factores, mas também a sensibilidade dos métodos utilizados, que tem aumentado muito ao longo dos anos.

Assim, para a Fenilcetonúria, o valor limite acima do qual o recém-nascido era considerado doente, passou em 1995 de 10 para 6 mg/dl, o que, logicamente, causou um aumento do número de casos "transitórios".



Além disso, a partir de 1995, temos valorizado mais os valores entre 3 e 4 mg/dl, especialmente nos recém-nascidos do sexo feminino.

Em relação ao Hipotireoidismo Congênito, o valor de chamada de 1992 a 1997 era primeiro de 30 e depois de 25  $\mu\text{U/ml}$  de TSH.

Em 1998 experimentamos baixar esse valor para 15  $\mu\text{U/ml}$ , o que provocou um grande aumento de casos “transitórios”, sem qualquer vantagem em relação ao número de casos diagnosticados no intervalo entre os 15 e os 20  $\mu\text{U/ml}$

Decidimos assim, a partir de 99 estabilizar o valor de chamada em 20  $\mu\text{U/ml}$  de TSH.

- A partir de 1999 temos recebido um número crescente de fichas com sangue humedecido, como consequência do recente hábito de envolver a ficha, após a colheita, em papel de estanho. Trata-se duma boa prática se o sangue estiver bem seco, mas que pode provocar hemólise quando é feita logo a seguir à colheita. A hemólise vai provocar diminuição do hematócrito, o que faz com que a pastilha cortada tenha menos eritrócitos e mais soro, com o consequente aumento de valores séricos de Fenilalanina e TSH.  
Dado que recebemos por ano cerca de 1.500 fichas nestas condições, basta que em 2 a 3% dos casos os valores reais estejam próximos dos valores de chamada para termos mais 30 / 40 falsos transitórios ao fim do ano.

Feita esta análise, e no sentido de diminuir estes números, foram já tomadas as seguintes medidas:

- Embora mantendo o valor de chamada para o Hipotireoidismo em 20  $\mu\text{U/ml}$ , consideramos somente os valores acima de 20 e não os iguais.
- Passamos a considerar como transitórios os casos com valores de fenilalanina ao rastreio superiores a 3,5 e não 3,0 pelas razões já atrás discutidas.
- Têm sido enviadas para os Centros de Saúde e Hospitais que envolvem as fichas em papel de estanho, instruções pormenorizadas de como isso deve ser feito. Em 2003 continuaremos com este procedimento.

## HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Os valores encontrados para os 37 casos detectados estão representados no quadro seguinte:

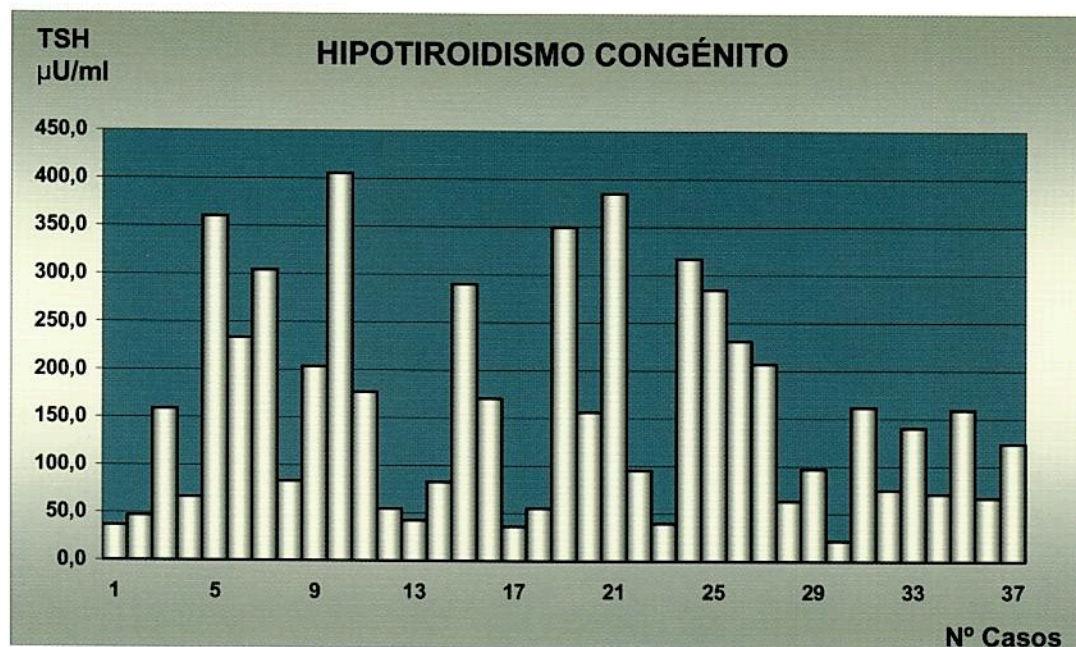


Fig. 10

Verifica-se que se encontraram 6 casos de Hipotiroidismo Congénito com valores ao rastreio inferiores a 50 µU/ml.

De referir ainda o diagnóstico de 3 casos de Hipotiroidismo de origem hipofisária, que, por apresentarem valores normais de TSH não são logicamente detectáveis ao rastreio.

O 1º, nascido no final de 2001, foi diagnosticado no Hospital de Gaia. Apresentava ao rastreio uma TSH de 2,5 µU/ml com T<sub>4</sub> de 4,7mg/dl. Aos 3 meses, data do diagnóstico, os valores eram de 2,5 e 3,7, respectivamente.

O 2º, transferido do H. de Braga, foi diagnosticado no Hospital Maria Pia, aos 18 dias de vida.

Valores ao rastreio – TSH – 3,8 µU/ml

T<sub>4</sub> – 1,7 mg/dl

Aos 18 dias – TSH – 2,0 µU/ml

T<sub>4</sub> – 0,6 mg/dl

Nota – Os doseamentos de T<sub>4</sub> foram feitos “à posteriori”, para confirmação do diagnóstico



O 3º caso foi diagnosticado pelo Dr. Simões de Moura, em Coimbra. Além do Hipotireoidismo de origem hipofisária, apresentava déficits múltiplos.

## FENILCETONÚRIA

Os valores ao rastreio dos 16 casos detectados encontram-se representados no quadro seguinte:

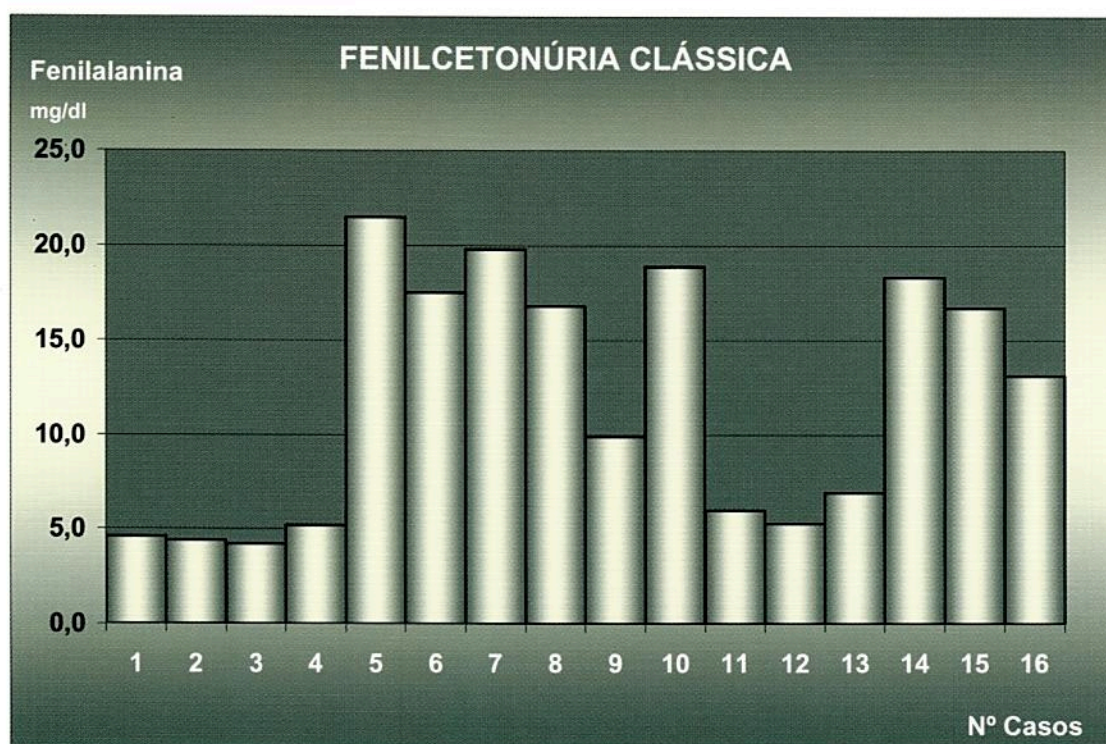


Fig. 11

De notar que 7 casos (44% do total), apresentavam ao rastreio valores de Fenilalanina inferiores a 6 mg/dl. São situações que implicam uma vigilância continuada, até se poder determinar, normalmente quando iniciam uma alimentação diversificada, se são realmente Fenilcetonúrias Clássicas ou situações de Hiperfenilalaninemias moderadas que não necessitam de tratamento.

### Número total de análises efectuadas em 2002

	Em R/N (PKU + TSH)		Controlo de doentes		Motivos de Repetições					Total de  Testes  Efectuados
	Até 3 Meses	> 3 Meses			Não Eluição	Valor Alto		Sangue Insuficiente	Outros	
			PKU	HC		PKU	HC			
Janeiro	21.188	4	160	39	2	41	32	50	4	21.520
Fevereiro	16.188	4	158	35	3	21	16	40	14	16.479
Março	16.926	12	153	36	6	10	13	38	12	17.206
Abril	18.704	6	156	40	2	8	15	32	10	18.973
Maio	19.888	4	156	41	1	7	18	40	8	20.163
Junho	17.150	12	120	42	2	13	27	26	20	17.412
Julho	20.716	8	171	55	4	13	37	36	16	21.056
Agosto	19.668	6	150	2	2	13	31	28	6	19.906
Setembro	19.778	6	165	53	0	4	21	20	8	20.055
Outubro	21.424	4	168	43	5	4	9	52	24	21.733
Novembro	17.860	2	153	34	2	6	11	22	10	18.100
Dezembro	18.304	4	139	21	1	4	12	32	12	18.529
TOTAIS	227.794	72	1849	441	30	144	242	416	144	231.132

Fig. 12

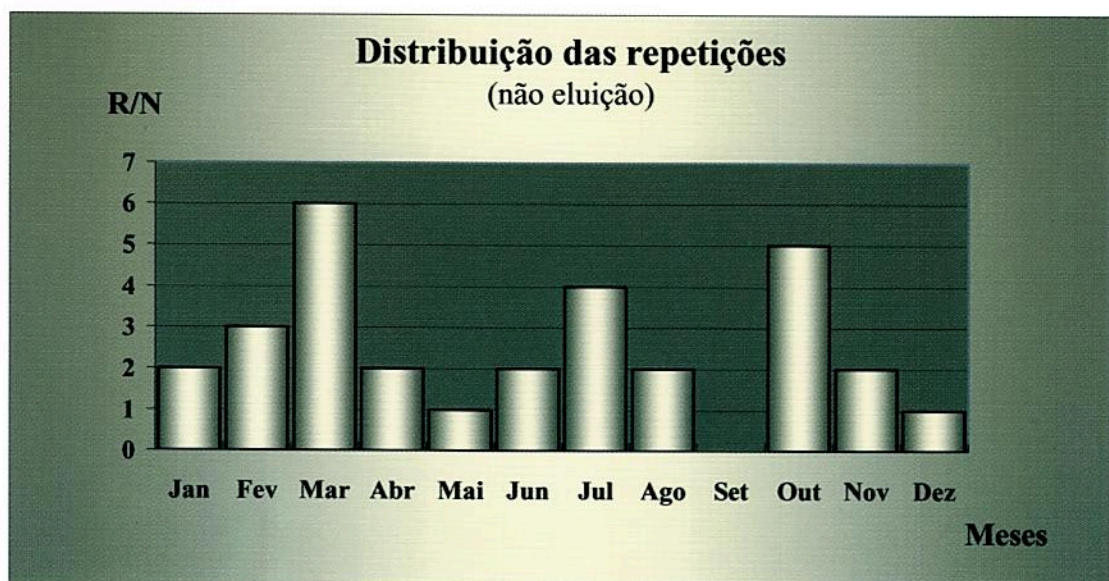


Fig. 13



À semelhança do que vem acontecendo nos últimos anos, a não eluição das amostras de sangue variou ao longo dos meses com manifesta regularidade, não se notando a maior incidência nos meses mais quentes como era habitual.

Pensamos que este facto reflecte a preocupação de evitar a exposição das amostras ao sol durante o Verão, de acordo com as nossas repetidas recomendações.

Este dado, associado à baixa do número de repetições por não eluição verificada também nos últimos anos, leva-nos a admitir que estas falhas resultam agora de factores pontuais cuja variação anual deixou de ser significativa.

Conforme previmos o ano passado, diminuiu francamente o número de repetições por valores altos de fenilalanina, dado estar já resolvido o problema de padronização então discutido e o “cu-off” ter sido alterado 3,0 → 3,5 mg/dl

Esse valor passou de 538 para 144.

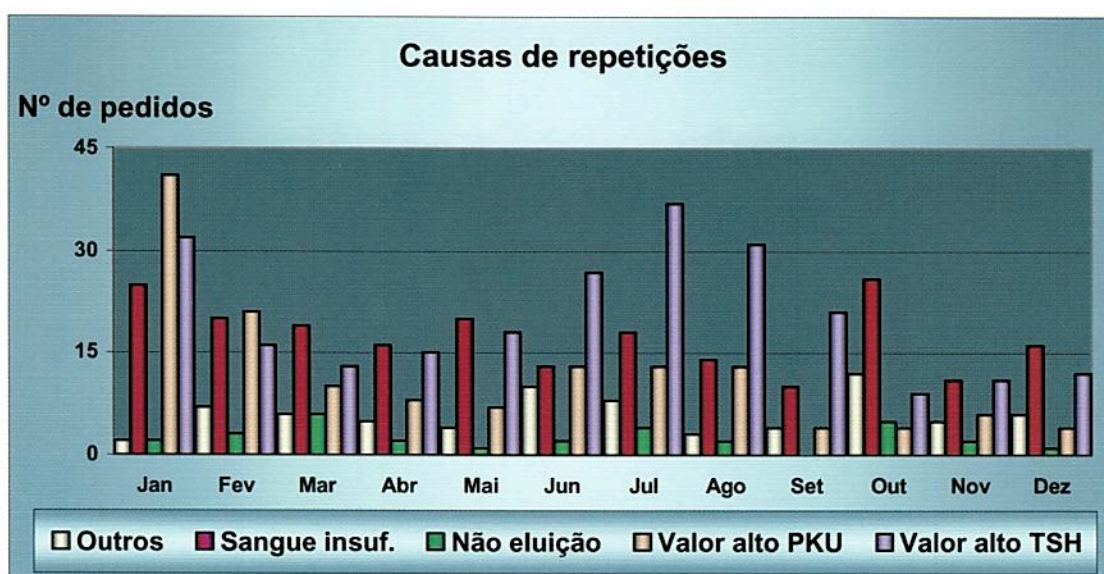


Fig. 14

Outubro e Janeiro foram os meses em que mais repetições foram pedidas por sangue insuficiente, o que é habitual nos meses mais frios.



### Estatística de Repetições

<b>Distrito</b>	<b>Nº Fichas Pedidas</b>	<b>Nº Fichas Recebidas</b>	<b>Percentagem</b>
Viana do Castelo	19	20	105,26
Braga	45	39	86,67
Vila Real	16	16	100,00
Bragança	6	6	100,00
Porto	176	164	93,18
Aveiro	31	29	93,55
Viseu	20	23	115,00
Guarda	7	7	100,00
Coimbra	31	29	93,55
Açores	25	28	112,00
Madeira	15	15	100,00
Leiria	18	18	100,00
Setúbal	68	66	97,06
Lisboa	172	159	92,44
Castelo Branco	9	9	100,00
Santarém	19	22	115,79
Beja	14	14	100,00
Portalegre	7	8	114,29
Évora	7	6	85,71
Faro	21	20	95,24
<b>Total</b>	<b>726</b>	<b>698</b>	<b>96,14</b>

<b>Motivo</b>	<b>Nº Fichas Pedidas</b>	<b>Nº Fichas Recebidas</b>	<b>Percentagem</b>
Colheita Insuficiente	204	208	101,96
Não Eluição	30	30	100,00
Idade < 4 dias	28	24	85,71
Sem Alimentação	25	18	72,00
Ficha Molhada	30	30	100,00
Valor Alto PKU	160	144	90,00
Valor Alto TSH	247	242	97,98
TSH Normal	2	2	100,00

Fig. 15

A análise destes dados serve fundamentalmente para determinar, dentro dos pedidos de repetições, quantos ficaram sem resposta, visto poderem corresponder a recém-nascidos não rastreados.

O ano passado só 2% dos pedidos ficaram sem resposta. Este ano esse valor subiu para 4%. Porquê? Basicamente porque nos distritos de Braga, Aveiro, Coimbra e Lisboa, a percentagem de fichas recebida foi muito baixa, oscilando entre os 85,7 e os 93,6.

Dos Distritos de Viseu, Santarém e Portalegre, foram recebidos no total mais 7 repetições do que as pedidas. Trata-se de pedidos efectuados no fim de 2001 e só recebidos em Janeiro de 2002.

Não é possível determinar nesta altura a taxa de cobertura do rastreio a nível nacional, dado o Instituto Nacional de Estatística não ter ainda fornecido o número de nados-vivos ocorrido durante ano.

Dado porém que estudamos mais 2.518 recém-nascidos do que em 2001, é de prever que essa taxa se tenha mantido pelo menos, no valor do ano passado – 98,8 %.

Os números definitivos calculados com base nos valores fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística para cada Região de Saúde, encontram-se expressos nos Anexos 1 e 2, estando a distribuição geográfica de casos detectados representada nos Anexos 3 e 4.

A frequência encontrada para o Hipotiróidismo Congénito foi de 1/3.078 e para a Fenilcetonúria de 1/7.118

#### **Frequência em 2002**

<b>R/Nascidos Estudados</b>	<b>Doença</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Frequência</b>
113.897	H.C.	37	1 / 3.078
113.897	PKU	16	1 / 7.118

Fig. 16

## CONCLUSÕES

## 5 – CONCLUSÕES

Os números globais do rastreio, desde o seu início até ao final de 2002 são os seguintes:

### Frequência desde o início do rastreio até final de 2002

R/Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
2.228.622	H C	683	1 / 3.263
2.260.867	PKU	205	1 / 11.028

Fig. 17

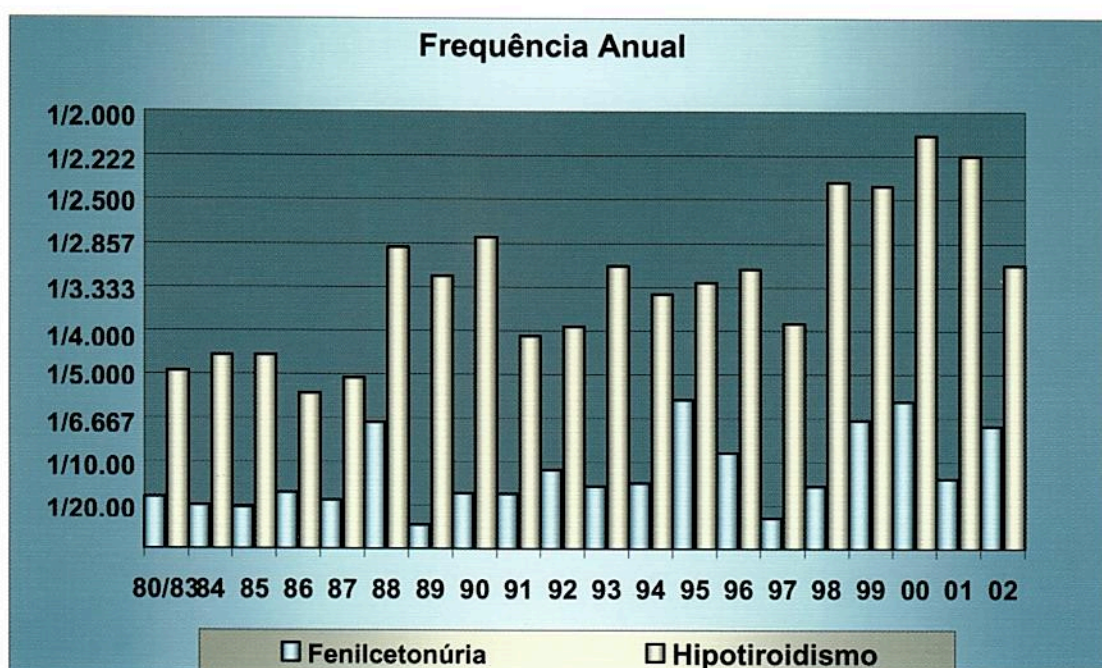


Fig. 18

Em relação ao Hipotiroidismo Congénito, a análise destes valores é elucidativa, pois mostra bem 3 épocas com frequências significativamente diferentes.

De 1980 a 1987, frequência média de 1/4.920, correspondente a limites de chamada de 90  $\mu$ U/ml.



De 1988 a 1997, frequência média de 1/3.370 com valores de chamada de 50 e 30 $\mu$ U/ml.

De 1998 até 2002, frequência média de 1/2.452, com valor de chamada de 20  $\mu$ U/ml.

Em relação à Fenilcetonúria, as diferenças não são tão visíveis embora se note um aumento de frequência a partir de 1994, data em que se passou a considerar como fenilcetonúrico o recém-nascido com valores de fenilalanina  $\geq$  6 mg/dl, e não  $\geq$  10mg/dl, como anteriormente. Até 1994 a frequência média foi de 1/17.000 e a partir daí foi de 1/11.150.

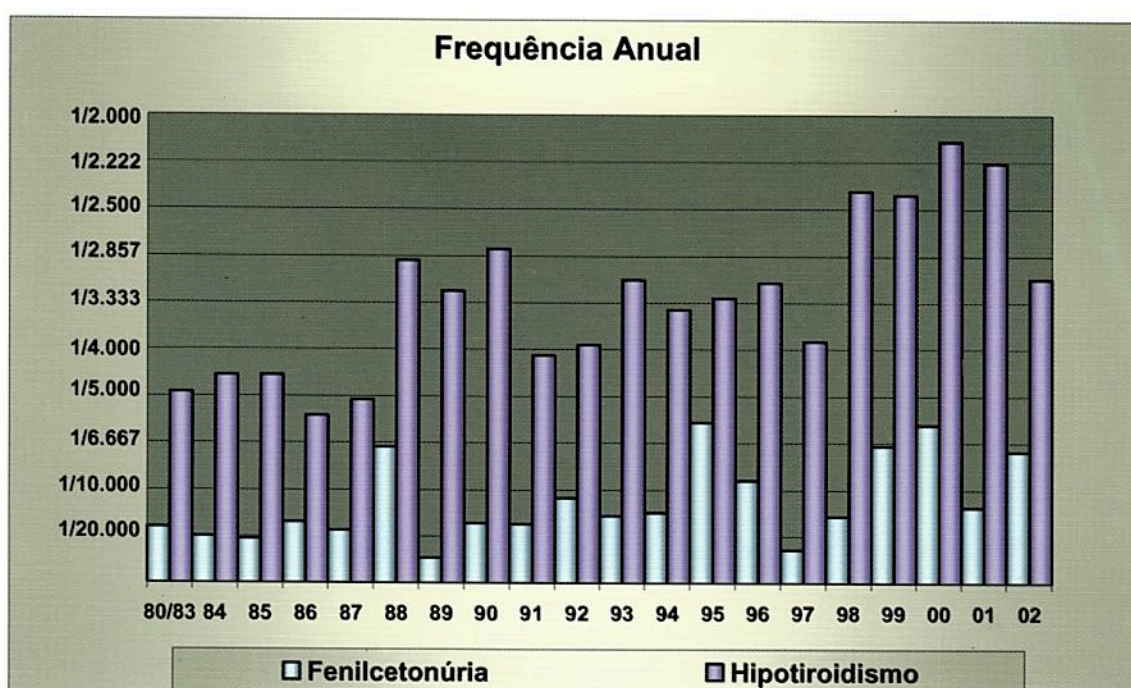


Fig.18

-----/----/-----

Conforme já referimos, estudamos este ano mais 2.518 recém-nascidos do que em 2001, o que sugere uma retoma da curva ascendente da natalidade, interrompida com a quebra do ano passado.

Dada a nossa elevada taxa de cobertura, é de prever que o aumento da natalidade oscile entre 1,5 e 2%.



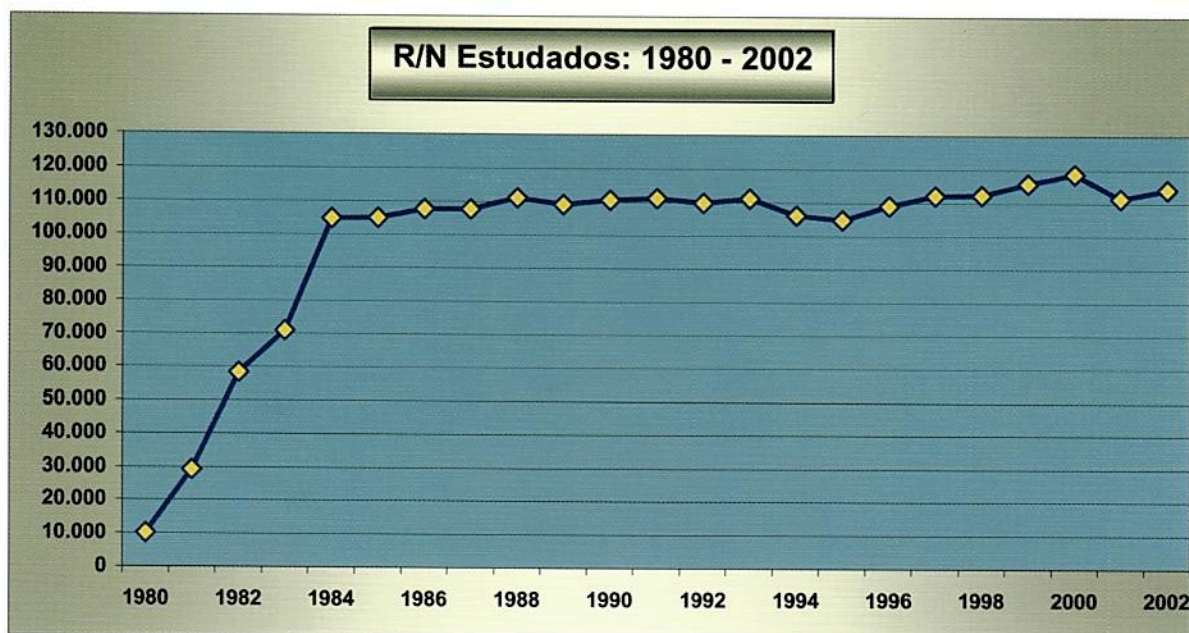


Fig. 19

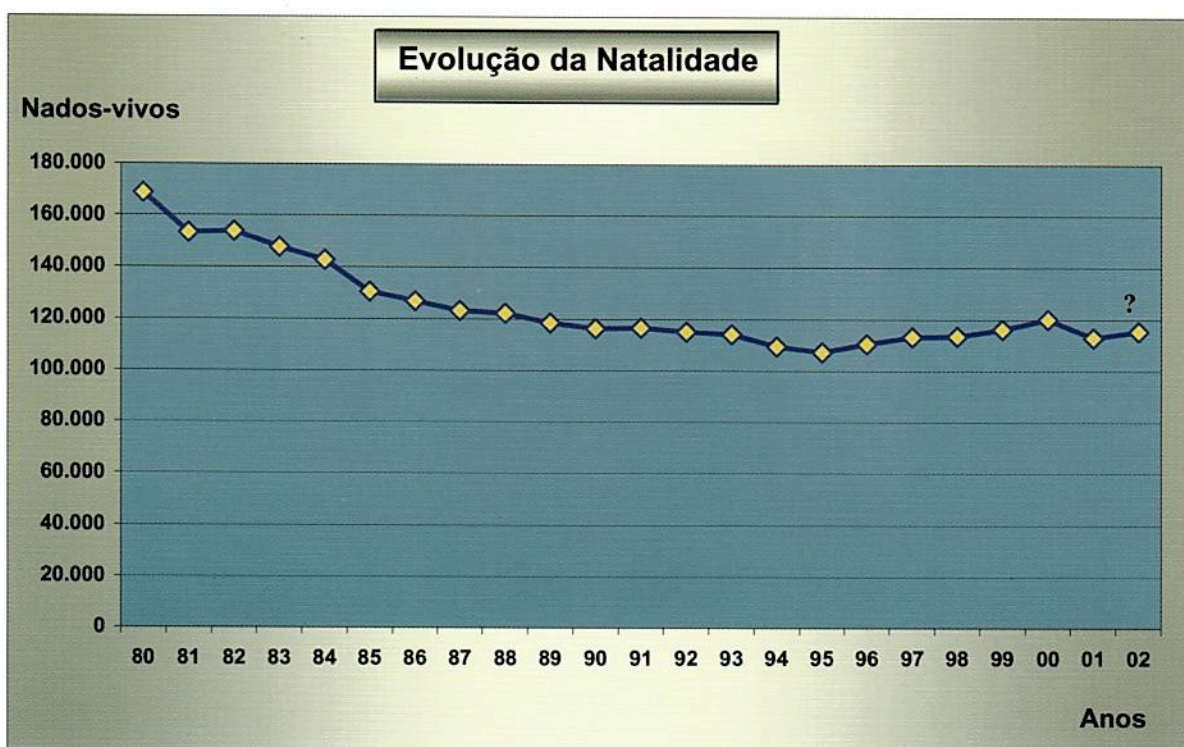


Fig. 20

**NOTA FINAL**

## 6 – NOTA FINAL

Indiscutivelmente, o grande desafio que o rastreio neonatal em Portugal enfrenta neste momento é a utilização da nova tecnologia por “*Tandem- Mass*” para a detecção precoce e simultânea de cerca de 20 Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Aparentemente, o mais difícil era a aquisição do equipamento, e isso felizmente já foi conseguido. Seguiu-se a sua instalação, que também não foi fácil, dada a habitual falta de espaço com que o Instituto de Genética luta, constantemente há muitos anos.

Falta agora estudar bem o equipamento, desenvolver a tecnologia, trabalhar nas padronizações e análises, primeiro para diagnóstico e posteriormente para rastreio, etc.

Para isso é necessária a contratação de pessoal técnico qualificado, o que, na situação de contenção que o País vive, também não é fácil.

Dado porém o imperativo da rentabilização dum equipamento caro, e cuja utilização a 100% vai ter indiscutivelmente um grande impacto a nível nacional, estamos convictos que o problema será resolvido.

O Presidente da Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above the printed name.

Rui Vaz Osório

**PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS  
DA EQUIPA**



## PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- *Magalhães J. e Osório R.*  
**“O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce “**  
Jorn. Méd. 1984, 2080, 322-325
- *Magalhães J, Osório R, Alves J e Soares P.*  
**“Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroidie Congénitale au Portugal”**  
La Dépeche 1986, N/S, 40-47
- *Osório R. e Alves J.*  
**“Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal”**  
Rev. Port. Pediat. 1987, 18, 33-44
- *Osório R. e Soares P.*  
**“Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal”**  
Arq. Med. 1987, 3, 243-248
- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M.*  
**“Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilcetonúricas Tratadas Precocemente”**  
Acta Méd. Port. 1989, 1,1-5
- *Osório R e Vilarinho L.*  
**“Dépistage Expérimentale de l’Hyperplasie Congénitale des Surrénales”**  
La Dépeche 1989, 14, 15-20
- *Osório R e Vilarinho L.*  
**“Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH - Progesterone”**  
Clin. Chem. 1989, 35, 2338-9



- Osório R.  
**“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras”**  
 Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6, 14-15
  
- Carla C, Soares P e Osório R.  
**“Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotireoidismo Congénito Tratado Precocemente”**  
 Arq. Med. 1990, 3, 255-258
  
- Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.  
**“Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria”**  
 Am. Hum. Genet. 1990, A, 152, 593
  
- Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Frebourg T, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.  
**“A 3-Base Pair In-Frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria”**  
 J. Biol. Chem. 1991, 15, 9351-54
  
- Osório R, Vilarinho L, Soares P.  
**“Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais”**  
 Acta Méd. Port. 1992, 5, 131-134
  
- Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A.  
**“Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and FLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal”**  
 Hum. Genet. 1992, 89, 68-72

- *Osório R.*  
**“Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal”**  
 Bol. H. St.º António, 1992, 4 ( 2 ), 43-45
- *Almeida M, Marques J Carmona C.*  
**“Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas”**  
 Arq. Med.1992, 6 (Sup1 ), 75
- *Marques J, Almeida M, Carmona C.*  
**“PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results”**  
 Intern. Paed. 1993, 8 ( 1 ), 138-139
- *Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M.*  
**“Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach”**  
 Devel. Brain Disf. 1993, 6, 78-82
- *Osório R, Vilarinho L.*  
**“Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied”**  
 Bull. ESPKU, 1993, (6th ed.), 6-7
- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Fernando C, Almeida I, Silveira C.*  
**“Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria”**  
 Rev. Port. Pediat. 1993, 24, 55-59
- *Osório R.*  
**“Neonatal Screening and Early Nursery Discharge”**  
 Screening, 1994, 3, 169-170
- *Vilarinho L, Marques J, Osório R.*  
**“Fenilcetonúria em Portugal”**  
 Arq. Med. 1994, 86, 401-404

- *Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*  
**“Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation”**  
 Human Mutation 1995, 6, 192-194
  
- *Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L.*  
**“Stickler Syndrome in a PKU Patient”**  
 J Inher Metab Dis, 1996, 19, pg. 92
  
- *Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*  
**“Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population”**  
 Hum. Mutation, 1997, 9, 272-273
  
- *Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F.*  
**“Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional”**  
 Acta Pediatr. Port., 1997;28(6): 521-528
  
- *Rivera I, Leandro P, Konecki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*  
**“Population Genetics of Hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal”**  
 J. Med. Genet., 1998, 30, 301-304
  
- *Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E.*  
**“Programa Nacional de Diagnóstico Precoces – 20 anos de Rastreio Neonatal”**  
 Arq. Med. 1999, 13 (3), 163-168
  
- *Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter-Konecki U.*  
**“The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients”**  
 Mol. Gen. Metab. 2000, 69, 195-203

- Aguinaldo C  
**“ Fenilcetonúria: a importância de uma dieta”**  
Capítulo do livro “Crianças”  
Editora ACSM, 2001, 237-257
  
- Vaz Osório R  
**“Vinte anos de Diagnóstico Precoce”**  
Cadernos D.G.S., 2002, 1, 3-5



## ANEXOS

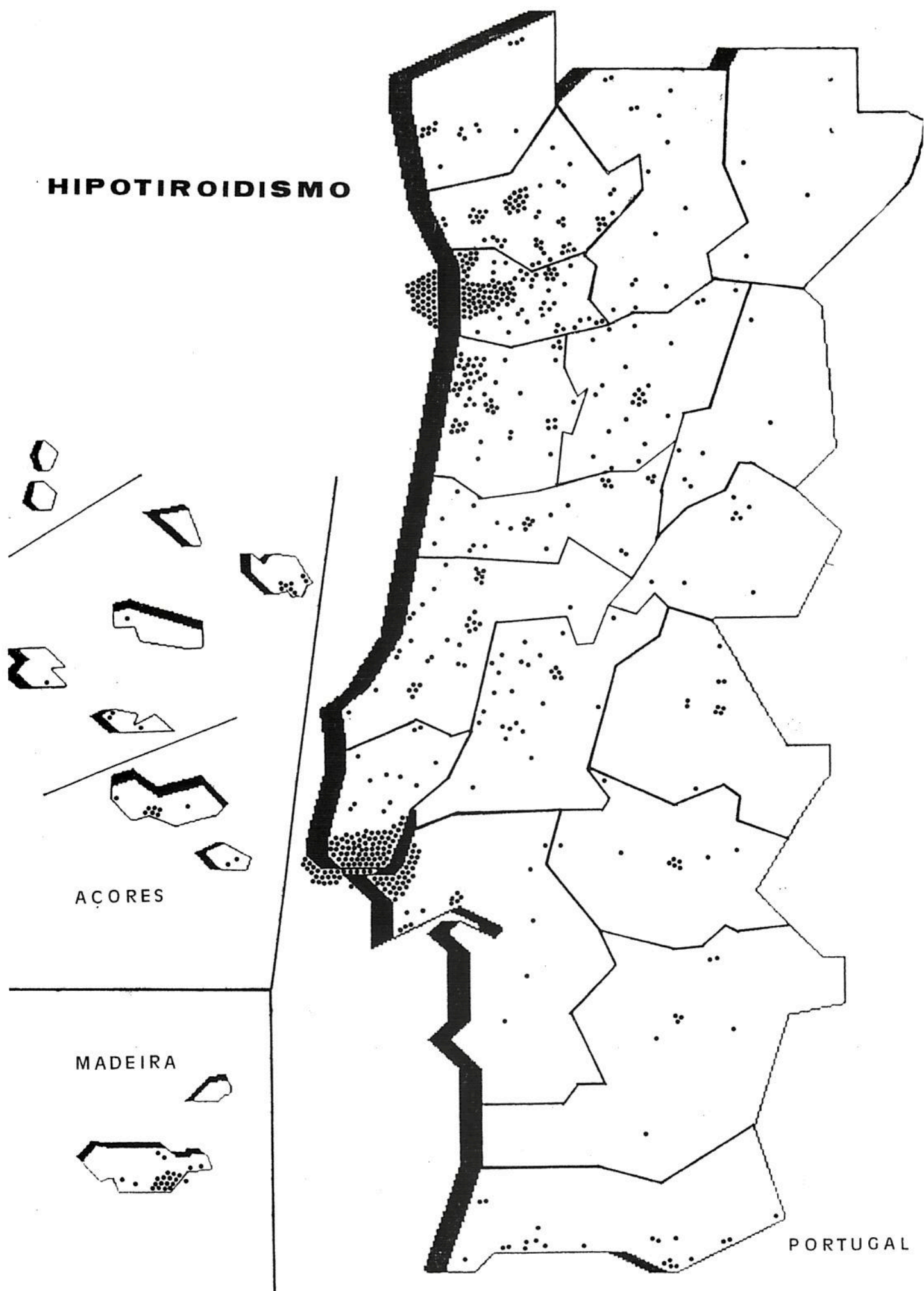
### Recém nascidos estudados por região

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
ARS Norte	38.742	38.725	38.213	38.513	36.780	36.334	38.018	38.737	38.314	38.885	38.955	36.358	37.065
ARS Centro	24.004	23.832	23.635	23.637	22.659	22.486	23.315	23.750	23.469	24.045	24.647	22.897	23.138
ARS Lisboa e V. Tejo	32.628	33.378	33.372	33.873	32.637	32.508	33.963	35.145	36.212	38.233	40.064	38.196	39.280
ARS Alentejo	4.256	4.216	4.141	3.980	3.638	3.625	3.677	4.049	3.934	3.962	4.048	3.755	3.849
ARS Algarve	3.586	3.689	3.633	3.763	3.479	3.414	3.582	3.723	3.764	4.027	4.267	4.032	4.387
R. A. Açores	3.829	3.712	3.467	3.708	3.563	3.412	3.456	3.448	3.412	3.325	3.402	3.003	3.065
R. A. Madeira	3.562	3.481	3.290	3.529	3.307	3.042	3.013	3.106	3.038	3.211	3.171	3.128	3.103
<b>Total</b>	<b>110.607</b>	<b>111.033</b>	<b>109.751</b>	<b>111.003</b>	<b>106.063</b>	<b>104.821</b>	<b>109.024</b>	<b>111.958</b>	<b>112.143</b>	<b>115.688</b>	<b>118.554</b>	<b>111.369</b>	<b>113.887</b>

**Cobertura por Ano e Região (%)**

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Norte	96,4	95,2	96,0	97,8	98,0	99,0	100,4	101,2	100,0	100,6	99,6	100,8
Centro	91,0	93,4	94,0	95,9	95,3	96,2	97,2	101,0	97,5	98,4	105,7	103,2
Lisboa e Vale do Tejo	96,1	96,7	96,1	97,5	97,4	98,2	99,1	96,0	99,0	100,1	95,9	96,3
Alentejo	93,3	94,0	95,9	94,9	95,2	95,4	95,9	87,3	96,7	97,5	84,7	84,9
Algarve	94,7	94,3	94,3	96,7	95,5	95,7	97,1	97,2	98,0	99,0	98,3	96,8
R. A. Açores	98,1	96,6	94,4	100,2	97,5	97,8	97,2	98,5	99,2	98,9	98,3	96,0
R. A. Madeira	100,4	100,6	96,6	101,6	99,1	99,5	99,7	99,6	98,7	98,8	98,6	99,0
<b>TOTAL</b>	<b>95,1</b>	<b>95,4</b>	<b>95,5</b>	<b>97,3</b>	<b>97,0</b>	<b>97,9</b>	<b>98,9</b>	<b>99,1</b>	<b>98,9</b>	<b>99,7</b>	<b>98,8</b>	<b>98,8</b>

**HIPOTIROIDISMO**





**FENILCETONÚRIA**

