Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2006

INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES

Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

Relatório de Actividades em 2006

Í N D I C E

1 – Introdução ---------- 4

2 – Desenvolvimento do Programa ---------- 7

3 – Centros de Tratamento ---------- 18

4 – Assistência aos Doentes ---------- 22

5 – Resultados ---------- 28

6 – Conclusões ---------- 41

7 – Nota Final ---------- 45

8 – Publicações científicas da Equipa ---------- 47

9 – Anexos ---------- 52

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

Este será o último Relatório de Actividades do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce referenciado ao Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. De acordo com a resolução do Conselho de Ministros nº 124/2006 de 3 de Outubro e no âmbito da reforma da Administração Pública e da reorganização da rede dos Laboratórios do Estado, o Instituto de Genética Médica foi integrado no Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge, sem prejuízo da continuidade das suas funções.

Tivemos oportunidade de escrever ao Sr. Ministro da Saúde manifestando as nossas preocupações e chamando a atenção para a necessidade da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce manter a sua independência e autonomia na organização do rastreio. A carta termina assim:

“ Temos a trabalhar nesta área desde o Secretariado do Diagnóstico Precoce ao Laboratório de Rastreio e ao apoio aos doentes e aos pais, sem esquecer a investigação em novas tecnologias, uma equipa formidável e com muitos anos de experiência e entusiasmo pelo trabalho desenvolvido. Conservá-la e apoiá-la para que assim continue durante muitos anos, acho que é obrigatório para todos os que nos preocupamos com o rastreio neonatal das Doenças Genéticas em Portugal”

Estamos convencidos que tal vai acontecer e que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce continuará a funcionar no Instituto Ricardo Jorge, pelo menos tão bem como funcionava até aqui.

Devido à saída do Dr Pires Soares e à decisão da Direcção do IGM de não proceder à sua substituição, contra o parecer da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce, os novos doentes rastreados na Região Norte passaram a ser orientados preferencialmente para a consulta de Endocrinologia Pediátrica do H. de St.º António, e aos doentes antigos foi dada a possibilidade de optarem pelas consultas dos hospitais de S. João, Stº. António ou Gaia.

A cozinha experimental, tal como tinha sido concebida pela Comissão Nacional, também deixou de funcionar, estando agora integrada no bar do Instituto e portanto só disponível aos fins de semana e feriados, o que não se tem revelado útil. Deverá ser pensada outra solução.

O rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo passou a abranger todo o país a partir do mês de Junho, tendo já sido publicado na Acta Pediátrica Portuguesa um trabalho sobre os primeiros resultados obtidos, tendo como principal objectivo informar os pediatras portugueses da existência deste rastreio e da sua importância para o diagnóstico precoce destas patologias no recém nascido.

DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

2 – Desenvolvimento do Programa

O programa de rastreio de Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) utilizando a espectrometria de massa em “tandem” (MS/MS) continuou a desenvolver-se, quer no número de doenças rastreadas quer na sua cobertura a nível nacional.

A partir do mês de Junho este rastreio passou a ser extensivo a todo o país e na mesma altura a Fenilcetonúria deixou de ser rastreada em paralelo pelo método enzimático da Quantase, que se mantêm unicamente para controle dos doentes.

Os limiares de decisão dos diversos parâmetros marcadores das doenças foi progressivamente ajustado.

Em Setembro passamos a fazer parte dum banco de dados internacional com sede nos Estados Unidos e dirigido pelo Prof. Piero Rinaldi (Mayo Clinic), onde são registados todos os casos de DHM rastreados em cerca de 20 países. Sempre que surge um caso novo é enviado para esse banco o respectivo diagnóstico bem como os valores dos marcadores. Assim passamos a poder seguir mais de perto a evolução deste rastreio nos países que já trabalham com a tecnologia MS/MS.

Após a implementação de novas técnicas, ajuste dos marcadores e correspondentes limiares de decisão, foram incluídas no leque das doenças a rastrear a 3-metil-crotonilglicinúria (3 MCC), Tirosinemia tipo I, Argininemia, Défice Primário de Carnitina (CUD) e Défice Múltiplo das Desidrogenases (MADD).

São assim rastreadas actualmente 21 DHM a saber:

Doenças hereditárias do metabolismo dos aminoácidos

Aminoacidopatias	Fenilcetonúria (PKU)
	Tirosinemia tipo I / Tirosinemia tipo II
	Leucinose (MSUD)
	Hipermetioninemia (Défice MAT)
	Citrulinemia
	Acidúria Argininosuccínica (AAS)
	Argininemia

Acidúrias Orgânicas	Acidúria Propiónica (PA)
	Acidúria Metilmalónica (MMA)
	Acidúria Isovalérica (IVA)
	Acidúria 3-Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)
	Acidúria Glutárica tipo I (GA I)
	3-Metilcrotonilglicinúria (3-MCC)

Doenças hereditárias da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)
Deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)
Deficiência da desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)
Deficiência em carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)
Deficiência em carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)
Deficiência primária em carnitina (CUD)
Deficiência múltipla das desidrogenases (*Acidúria Glutárica tipo II*) (MADD)

No dia 7 de Janeiro realizou-se em Coimbra no Centro de Direito Biomédico um "Workshop" subordinado ao tema "Construir e utilizar um Banco de Produtos Biológicos". O objectivo principal era produzir um manual de procedimentos para a criação de um banco de produtos biológicos para fins clínicos e de investigação científica de acordo com a Lei nº 12/2005 de 16 de Janeiro. Acontece que a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce, com a devida autorização da Comissão Nacional de Protecção de Dados, já estava a utilizar há muito tempo o sangue excedentário das fichas de rastreio para fins clínicos e de investigação nas seguintes situações:

- Fins clínicos – Diagnóstico e aconselhamento genético, a pedido do médico e com autorização dos pais.
- Investigação – Sempre com anonimização

Porém, a lei 12/05 embora permita a utilização dessas amostras de sangue nas condições referidas, exige o consentimento informado dos pais para o armazenamento das fichas (nº 5 do artigo 19)

Na nossa perspectiva não é possível nem útil proceder na altura da picada no pezinho a um esclarecimento eficaz dos pais sobre esta matéria.
Assim, decidimo-nos pela elaboração de novos folhetos contendo a informação necessária, que deverão ser entregues às mães pelos Centros de Saúde e Hospitais o mais próximo possível do fim da gravidez, para que na altura da colheita os pais já tenham a decisão tomada.
Nos folhetos existe um talão destacável para os pais que assim o entenderem entregarem nessa altura.
Sabemos que a existência do banco pode ficar prejudicada, especialmente para utilização em fins clínicos, que para os pais é a mais importante. Lamentamos se isso vier a acontecer, mas é o resultado de se fazer uma lei sem pensar em todas as suas consequências.
Juntam-se alguns desses folhetos ao presente relatório.
Elaboraram-se também novos folhetos informativos destinados aos Centros de Saúde e Hospitais, para uma maior eficiência na colheita e envio das amostras.
Insistiu-se perante os Hospitais na necessidade de efectuar uma segunda colheita de sangue a todos os prematuros com idade gestacional inferior a 30 semanas e/ou peso inferior a 1500 gramas.

De 19 a 21 de Maio realizou-se em Panxón a “XV Convivência PKU – OTM, Galicia 2006”, tendo estado presente como habitualmente uma delegação portuguesa com técnicos, pais e doentes, para estudo e debate de problemas comuns.

De 3 a 5 de Novembro realizou-se em Ofir o “VII Encontro Nacional da APOFEN”, este ano especialmente dedicado ao convívio e aspectos organizativos do rastreio e acompanhamento dos doentes.
Foi muito discutida a futura integração do Rastreio Neonatal no Instituto Ricardo Jorge, tendo nós referido as iniciativas já tomadas nesse sentido e procurado transmitir aos pais a convicção de que a Comissão Nacional iria continuar a dirigir o rastreio como até agora. Ficou patente porém, que em todos há uma nuvem de preocupação a pairar sobre o futuro.

Foram feitas várias actualizações na nossa página da Internet, quer sobre a organização do rastreio quer sobre as informações a dar aos pais relativamente aos resultados do rastreio.
Para melhor controlo das fichas recepcionadas no Instituto, iniciou-se o respectivo registo de entrada no Secretariado do Diagnóstico Precoce.

Para a expansão do rastreio neonatal alargado a todo o país, foram adquiridos mais dois evaporadores para o tratamento das amostras, e foi assinado um protocolo com a Universidade de Aveiro de forma a dispormos de um esquema de assistência ao programa *"NeoScreen*". Esta aplicação organiza e gere os dados provenientes do rastreio de mais de 20 Doenças Hereditárias do Metabolismo com cerca de 60 valores provenientes dos diferentes marcadores, em cerca de 500 recém nascidos estudados diariamente neste laboratório.
De referir que o referido programa, produzido pela Universidade de Aveiro para o nosso programa de rastreio, continua a despertar muito interesse fora do nosso país.

As novas fichas com código de barras que dão acesso dos pais à Internet para conhecimento dos resultados normais do rastreio continuaram a ser distribuídas pelos locais de colheita, devendo actualmente estar já à disposição de 80 a 90% dos pais portugueses.
O número de visitas mensais à respectiva página foi o seguinte:

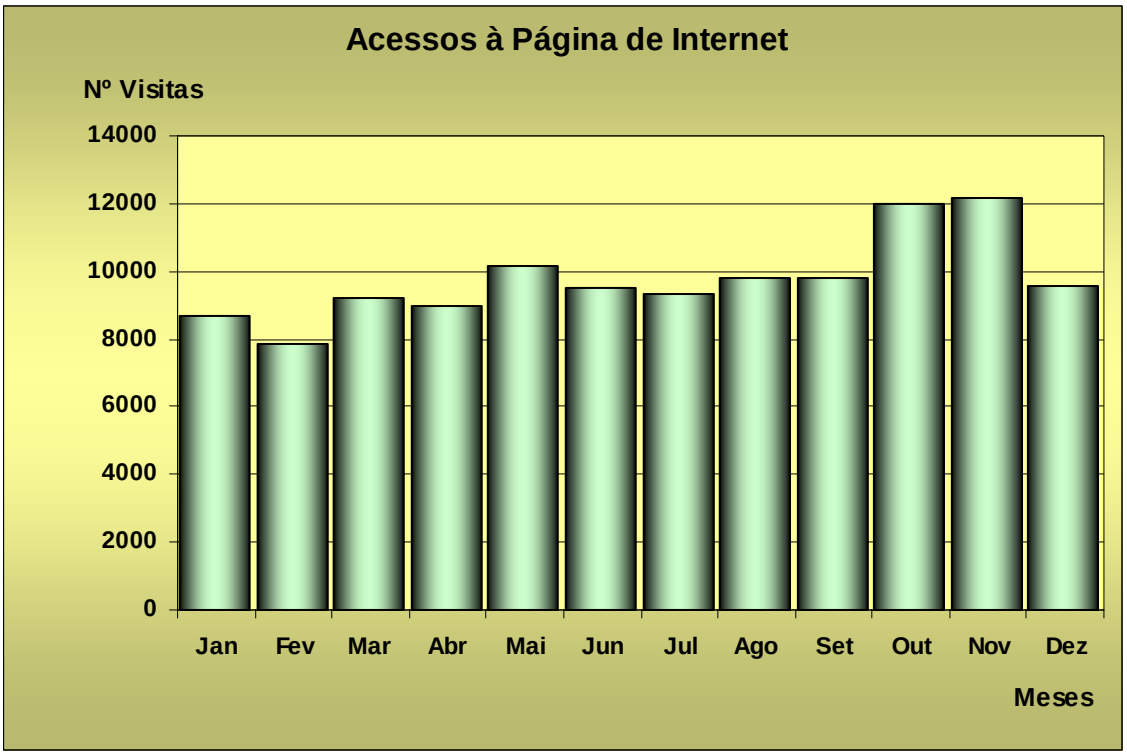

Fig. 1

Houve no total 114.025 visitas, com uma média mensal de 9.752.

Dado que estudamos durante esse período 105.125 recém nascidos, mesmo sabendo que muitos pais terão feito mais do que uma consulta com o mesmo número de código, parece-nos poder concluir que a adesão a este novo meio de informação foi muito positiva.

Porém, e para podermos saber com mais precisão a percentagem de pais que recorre à Internet para saber os resultados do rastreio, o actual programa vai ser modificado de forma a medir os diferentes números de código introduzidos e não o número de visitas.

Esperamos poder ter uma ideia mais concreta sobre este assunto já nos primeiros meses de 2007.

Na Consulta de Nutrição continuou a elaboração de consensos no tratamento nutricional das doenças hereditárias do metabolismo das proteínas que respondem ao tratamento dietético, contemplando a descrição individual de cada doença, o programa informático em Excel, as listas de equivalentes e os folhetos informativos, para posterior edição e publicação.

A Drª Carla Carmona frequentou uma Acção de Formação subordinada ao tema *"Avaliação Psicológica – Módulo I"*, Na ARS Norte de 18 a 20 de Outubro

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

- No **"2º Curso de Formação Contínua em Pediatria", H. St.º António**
  Porto, 3 de Março
  "Diagnóstico Precoce"
  Rui Vaz Osório

- Nas **"IV Jornadas de Saúde Materna, Infantil e Ginecológica", H. Sousa Martins**
  Guarda, 19 a 21 de Outubro
  "Rastreio de Doenças Metabólicas: perspectivas futuras"
  Rui Vaz Osório

- No **"Curso Pós Graduado – Aconselhamento Genético em cuidados de saúde primários", Ordem dos Médicos**
  Porto, 26 a 28 de Outubro
  "Rastreio Neonatal""
  Rui Vaz Osório

- Na **"Escola Superior de Biotecnologia ",** Porto
  Curso de Microbiologia, 31 de Outubro
  Curso de Enfermagem, 28 de Novembro
  "Rastreio Neonatal, o presente e o futuro"
  Rui Vaz Osório

- Na **"XV Convivência PKU-OTM – Galícia 2006"**
  Panxón, 19 a 21 de Março
  "Las novedades del cribado en Portugal"
  e "Funcionamiento del BH4"
  Laura Vilarinho

- Na **“Reunión Nacional de los Centros de Detección Precoz Neonatal 2006”**
Santiago de Compostela, 22 a 24 de Novembro
“One and a half year of expanded newborn screening in Portugal”
Hugo Rocha

- No **“15º Encontro de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra – Novos conhecimentos, atitudes e práticas”**
Luso, 16 e 17 de Fevereiro
“Resultados do Estudo Piloto Nacional”
Hugo Rocha

- No **“Serviço de Pediatria do Hospital de Guimarães”**
Guimarães, 11 de Abril
“Situação actual do Diagnóstico Precoce em Portugal”
Laura Vilarinho

- No **“38th European Metabolic Group Meeting”**
Istambul, 26 a 28 de Maio
“Glutaric Aciduria type I: identification of two cases of affected mothers through the neonatal screening”
Laura Vilarinho

- No “**Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia”**
Gaia, 12 de Junho
“Rastreio Neonatal Alargado”
Laura Vilarinho

- No **“Congresso Técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública”**
Coimbra, 4 e 5 de Novembro
“Diagnóstico Precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado”
Mário Bogas

- No **“4º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesas de Doenças Metabólicas”**

Funchal, 24 e 25 de Novembro

“Expanded Newborn Screening in Portugal: results of the first 18 months”

Laura Vilarinho

- No “**Curso de Ciência Alimentar da Universidade de Trás os Montes e Alto Douro”**

Vila Real, 15 de Novembro

“Aspectos nutricionais nas Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico”

Estruturas organizacionais, material de apoio e Fenilcetonúria

Manuela Almeida

Aspectos e indicadores nutricionais das outras DHM

Júlio Rocha

- Nas **“XIII Jornadas de Pediatria do H. Sta Maria ”**

Lisboa, 9 a 11 de Novembro

“Novos rastreios metabólicos”

Filomena Eusébio

- O Dr. Vaz Osório fez algumas palestras sobre Diagnóstico Precoce, nos seguintes estabelecimentos de ensino:

  - Escola Secundária António Sérgio, Gaia – 12 de Janeiro
  - Escola Secundária Rocha Peixoto, Póvoa de Varzim – 7 de Fevereiro
  - Colégio Nossa Senhora da Conceição, Anadia – 17 de Fevereiro
  - Colégio dos Órfãos, Porto – 21 de Fevereiro

Posters apresentados

- No **“The 10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism”**

Makuari Messe, Chiba, Japão, 12 a 16 de Setembro

“Glutaric Aciduria type I: identification of affected mothers through the newborn screening”

L Vilarinho, L Diogo, E Martins, P Garcia, H Rocha, C Sousa e A Marcão

“Pregnancy cholestasis and prematurity in a case of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency”
L Vilarinho, L Diogo, F Duque, E Costa, R Henriques, H Rocha e P Garcia

- No **“The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening”**
Awaji, Japão, 16 a 19 de Setembro

“MCAD deficiency is the most frequent beta-oxidation disorder in the center of Portugal, since the beginning of the expanded neonatal screening”
L Vilarinho, P Garcia, S Silva, R Santos, P Guerra, H Rocha, I Almeida e L Diogo

“Expanded neonatal screening in Portugal – preliminary results of pilot study”
L Vilarinho, A Marcão, H Rocha, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório

- Nas **“Jornadas Nacionais de Pediatria”**
Aveiro, 19 a 21 de Outubro
“Da picadinha ao resultado: quando o rastreio metabólico falha…”
L Lourenço, J L Barreira, D Quelhas, L Vilarinho, I Ruivo

- No **“VII Congresso Português de Endocrinologia e 57ª Reunião Anual da SPEDM”**
Vilamoura,26 a 29 de Janeiro
“Prevalência de excesso de peso e obesidade numa população de Hipotiroidismo Congénito diagnosticada pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”
J Rocha, M Almeida, C Carmona, N Borges, B Menezes de Oliveira, J Pires Soares

- No **“Royal College of Physicians”**
Londres, 10 de Março
“Phase angle and body cell mass index measured by bioimpedance in PKU patients”
J Rocha, M Almeida, C Carmona, N Borges, B Mendes de Oliveira, J Pires Soares

- No **“4º Simpósio Internacional – Erros Hereditários do Metabolismo“**
Funchal, 24 e 25 de Novembro
“Lucky to be born on July 2006 (case report)
R. Gouveia, A. Gaspar, M. Silva, IT Almeida, A. Cabral, F Eusébio

Trabalhos publicados

L Vilarinho, H Rocha, A Marcão, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório
"Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado"
Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191

A Drª Carla Carmona entregou em Julho na Reitoria da Universidade do Minho e sua dissertação de doutoramento em Psicologia Clínica subordinada ao tema **"Fenilcetonúria Clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica".** Este trabalho teve como orientador científico o Professor Carlos Fernandes da Silva, actualmente a leccionar na Universidade de Aveiro.

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

Foi dada uma entrevista ao Jornal "Público" sobre o Rastreio Neonatal e a Fenilcetonúria, em 5 de Janeiro

CENTROS DE TRATAMENTO

3 – Centros de tratamento

A reunião anual do grupo de trabalho que engloba médicos e ou diferentes Centros de Tratamento, realizou-se no Porto no Insti Médica no dia 15 de Março de 2007.

Como habitualmente, os objectivos mais importantes desta reunião são a confirmação e discussão dos novos casos detectados ao longo do ano, apresentação de novas ideias para melhorar a organização, eventual discussão de novos critérios terapêuticos, etc.

Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, e Açores.

O Dr. Vaz Osório começou por comunicar que devido ao encerramento da consulta de Endocrinologia do IGM houve necessidade de reorganizar o atendimento dos respectivos doentes.

Assim, aos doentes antigos e já com processos abertos no Instituto, foi dada a possibilidade de optar entre os hospitais de S. João, Santo António e Gaia, dado todos possuírem Serviços de Pediatria com idoneidade em Endocrinologia Pediátrica.

Relativamente aos novos doentes a rastrear, e dada a reconhecida vantagem de se manter tanto quanto possível uma concentração destes doentes numa única consulta, passaram a ser orientados para o Serviço de Pediatria do Hospital de Santo António.

A escolha foi feita entre os dois grandes hospitais do Porto com a valência de Endocrinologia Pediátrica e ligação à Universidade. Como o H. de S. João já estava a receber os recém-nascidos com Doenças Hereditárias do Metabolismo, entendeu-se por bem orientar os casos de Hipotiroidismo para o H. de Santo António.

Ficarão assim os novos doentes rastreados com Hipotiroidismo Congénito na Região Norte a ser orientados para o H. de Santo António, na Região Centro para o H. Pediátrico de Coimbra e na Região Sul para o H. Santa Maria.

De referir que se trata só de uma orientação, podendo os doentes optar por qualquer local de tratamento da sua preferência.

Este ano, por exemplo, houve doentes que optaram pelos hospitais de Faro, Garcia de Orta, D.Estefânia, Gaia e Castelo Branco.

Relativamente à Fenilcetonúria, a ideia de que o seu tratamento deveria ser feito a nível hospitalar tal como as outras Doenças Hereditárias do Metabolismo rastreadas, já vinha a ser defendida há dois ou três anos neste grupo de trabalho por todos os médicos dos Hospitais de Referência. Este assunto foi mais uma vez discutido e todos os responsáveis por Unidades de Doenças Metabólicas presentes mantiveram a sua opinião: A Fenilcetonúria deve ser tratada em hospitais como as outras Doenças Hereditárias do Metabolismo.

A Dr.ª Elisa Leão sugeriu que estes doentes fossem também enviados para o H. de S. João e o Dr. Jorge Marques, que durante muito tempo os seguiu no Instituto de Genética, sugeriu o mesmo para o H. de Gaia.
Nós entendemos porém que, tal como no caso do Hipotiroidismo Congénito, há muitas vantagens na concentração destes doentes, pelo que, em princípio, ser-lhes-á dado a escolher entre o Instituto de Genética Médica e o Hospital Maria Pia, este último especialmente pelos longos anos de excelente colaboração que a Dr.ª Esmeralda Martins vem dando a estes doentes, quer dentro quer fora do Instituto. Consideramos que esta será a melhor solução para os doentes e esperamos que, como sempre aconteceu no passado, os doentes metabólicos do H. M.ª Pia continuem a poder apoiar-se na Consulta de Nutrição do Instituto de Genética. Assim se aproveitaria melhor a experiência acumulada ao longo de muitos anos.
Claramente que nestes casos e da mesma forma que para o Hipotiropidismo Congénito, o doente poderá ter outra opção que será sempre respeitada. A nós compete unicamente oferecer aos doentes os Centros de Tratamento que entendemos terem as melhores condições para o seu seguimento.

Outro problema discutido foi o da futura distribuição dos recém nascidos com Doenças Hereditárias do Metabolismo pelos Hospitais de Referência. Na fase inicial do rastreio o critério seguido foi orientá-los para os hospitais da sua região com mais experiência no tratamento das respectivas patologias.
Porém a fase experimental terminou e desde Julho que o rastreio alargado cobre já todo o país. Devemos manter o mesmo critério ou começar a orientá-los para todos os hospitais com Unidades de Doenças Metabólicas?
A opinião dominante foi a da concentração destes doentes num número reduzido de hospitais com mais especialistas, levando assim a uma concentração de conhecimento, e de preferência em hospitais com ligação a um pólo universitário, o que deverá facilitar o desenvolvimento de projectos de investigação.
A futura ligação entre os Hospitais Maria Pia e Santo António e a actual indefinição da Unidade de Doenças Metabólicas do Hospital D. Estefânia, poderão, a ser resolvidas durante o ano de 2007, clarificar melhor as futuras opções.

Durante a discussão dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo verificamos com muito agrado que todos os doentes iniciaram atempadamente o seu tratamento e

que as diversas situações clínicas estão a evoluir normalmente e com bom estado geral.

Tratando-se de doenças tão diversas e com graus de gravidade tão díspares, é com muita satisfação que constatamos este facto. O esquema proposto está a funcionar bem e os Centros de Tratamento a trabalhar com eficácia e qualidade.

ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

4 – Assistência aos doentes

Já atrás referimos os critérios que presidiram à orientação dos doentes
Centros de Tratamento, bem como os bons resultados obtidos com as Doenças Hereditárias do Metabolismo.

De referir três situações em que a partir de valores alterados nos recém nascidos foram feitos diagnósticos de Doenças Hereditárias do Metabolismo nas mães.

As duas primeiras eram de Coimbra e Lisboa e os recém nascidos apresentavam ao rastreio valores extremamente baixos da carnitina livre, pondo-se a hipótese diagnóstica de Défice Primário ou Secundário de Carnitina. Porém, na repetição das análises para eventual confirmação, os valores da carnitina estavam normais. Foi então posta a hipótese de doença materna, que os exames subsequentes confirmaram tratar-se de um Défice Secundário a uma Acidúria Glutárica tipo I.
No terceiro caso, também de Lisboa, o recém nascido apresentava valores muito elevados de 3-hidroxi-isovalerilcarnitina, e a hipótese diagnóstica foi de deficiência de 3-metilcrotonilcarboxilase. Na segunda análise porém os valores estavam normais e verificou-se mais uma vez tratar-se de doença materna.
A dificuldade de na altura se proceder ao diagnóstico de DHM, explica como foi possível estas três mães chegarem à idade adulta sem um diagnóstico, e só uma ter andado em consultas hospitalares quando era criança.

Na sequência das medidas que temos vindos a tomar para encurtar o tempo médio do início de tratamento, procedemos a alterações na organização da rotina do laboratório, de forma a analisar as fichas no próprio dia da entrada, e passamos a trabalhar também, sempre que necessário, aos feriados e fim de semana.
Conseguimos atingir os nossos objectivos, uma vez que essa média passou de 11,2 dias em 2005 para 10,1 em 2006.

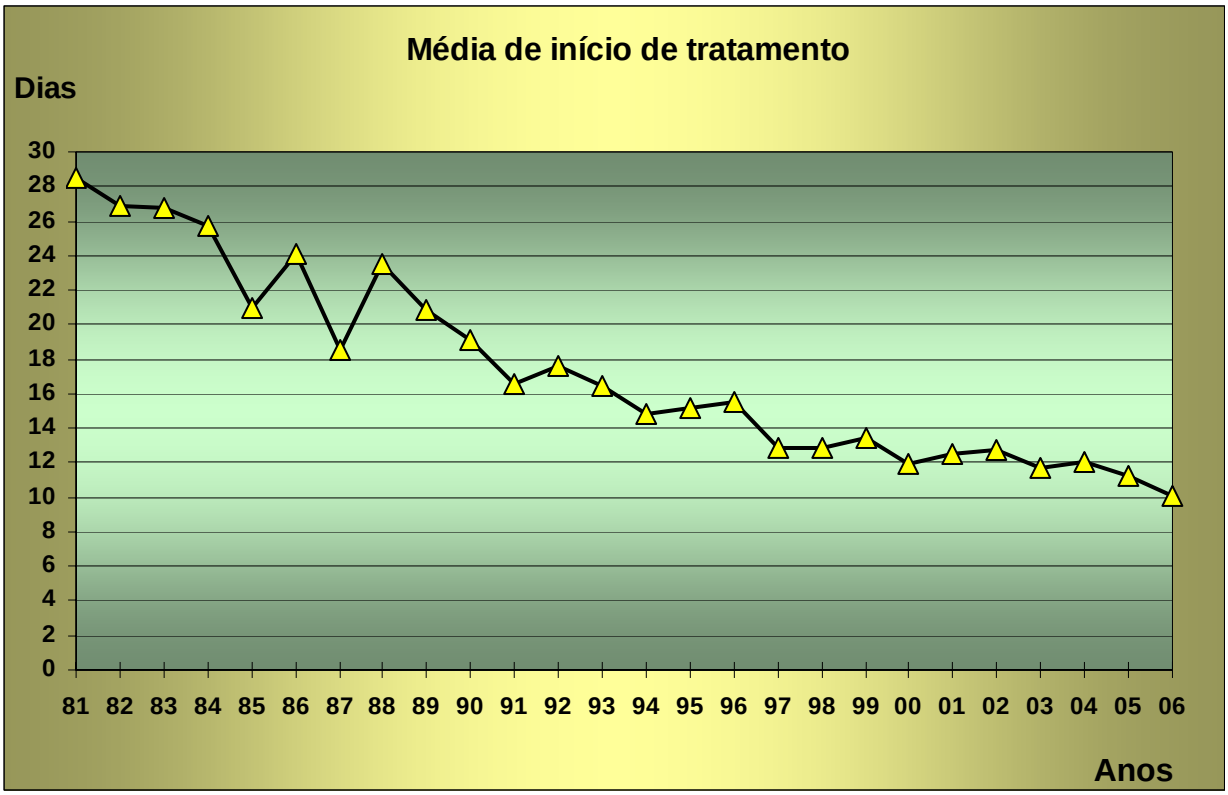

Fig. 2

Foi possível assim em dois anos consecutivos, conseguir que os nossos doentes começassem a ser tratados dois dias mais cedo, com evidentes vantagens, especialmente para os casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo. Procuraremos agora manter esta excelente média nos próximos anos, dado considerarmos que continuar a baixá-la é praticamente impossível.

Continuamos os estudos epidemiológicos moleculares das doenças actualmente integradas no rastreio alargado, o que irá certamente contribuir para um melhor conhecimento da história natural destas patologias a nível mundial.

Prosseguiu o estudo molecular do gene da PAH nos doentes rastreados com Fenilcetonúria. Actualmente 105 doentes estão completamente caracterizados. Foram identificadas 29 mutações diferentes, sendo a IVS10-11G>A a mais frequente (17,3%), logo seguida das mutações *missense* R261 (16,3%), V388M (9,7%), e I65T (8,2%). Em 29 doentes foram identificados genotipos homozigóticos, sendo a mutação R261Q a mais representada.

Neste estudo foram ainda identificadas duas mutações novas, nomeadamente a F410C e a IVS11+5G>A em dois doentes na mesma família.

Na literatura existe um número significativo de fenilcetonúricos que respondem a uma ingestão oral de BH4 com consequente e significativa diminuição das concentrações de fenilalanina plasmática (http://www.bh4.org). Os dados moleculares encontrados neste estudo serão importantes para a selecção dos doentes que irão efectuar a prova de sobrecarga de BH4, uma vez que a resposta ao tratamento está dependente do respectivo genotipo.

Iniciamos os estudos moleculares dos doentes rastreados com as seguintes patologias:

Patologia	**Gene**
Déf. VLCAD	***ACADVL***
Déf. CPT I	***CPT1A***
Déf. CPT II	***CPT2***
CUD	***OCTN2***
Déf. MAT	***MAT1***
Déf. 3-MCC	***IVD***
IVA	***MCCC1 e MCCC2***
AMM (CblC/D)	***MMACHC***

Fig.3

Estes estudos moleculares possibilitam:

1 – Confirmar os casos rastreados, em especial nas doenças em que os dados obtidos no rastreio não permitem chegar a um diagnóstico definitivo

2 – Evitar a biopsia de pele e a cultura de fibroblastos para os respectivos estudos enzimáticos, processados em laboratórios estrangeiros com todos os custos inerentes, e assim chegar ao diagnóstico mais rapidamente

3 – Identificar as mutações responsáveis por estas patologias nos doentes portugueses

4 – Tentar obter uma correlação genótipo/fenótipo

O nosso valor de chamada para o Hipotiroidismo Congénito está fixado desde há vários anos em 20 µU/ml de TSH. Em 1993 e a título experimental, baixamos esse valor para 10 µU/ml, procurando assim detectar eventuais casos de Hipotiroidismo Congénito que de outra forma poderiam escapar ao rastreio.

A experiência não resultou, porque tivemos 409 resultados acima desse limite, com os consequentes pedidos de repetições e alarme dos pais. Mas a verdade é que a possibilidade de se encontrarem doentes abaixo das 20 µU/ml é real e deve ser tida em conta.

Este ano, durante o "The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening" realizado no Japão, vários países entre os quais a Itália, Brasil, Japão e Espanha voltaram a este assunto, comunicando que tinham baixado o seu limite de chamada para valores à volta dos 10 µU/ml. Esta decisão baseia-se em diversos estudos que apontam como valor normal da TSH às 48 horas de vida, 4,18 µU/ml.

2006 foi o ano escolhido para tentarmos nova experiência neste sentido mas em moldes diferentes. Entre 2 de Janeiro e 26 de Setembro, num total de 77.936 recém nascidos, em todas amostras com valores de TSH entre as 10 e as 20 µU/ml, doseamos também a T4 e sempre que esta hormona apresentava valores inferiores a 6,5 µg/dl pedimos uma segunda amostra para confirmação.

Procuramos assim melhorar a probabilidade dum diagnóstico positivo sem alarmar um número elevado de pais. Os resultados foram os seguintes:

Em 33 recém nascidos com valores de TSH compreendidos entre 10 e 20 µU/ml, encontramos 16 com valores de T4 inferiores a 6,5 µg/dl, e nestes casos foi pedida uma segunda amostra. Em 4 casos foi confirmado o diagnóstico de Hipotiroidismo Congénito.

Os valores destas T4 oscilaram entre os 2,1 e os 6,4 µg/dl.

Conseguimos assim recuperar quatro diagnósticos que doutra forma provavelmente não teriam sido feitos, sem causar grande preocupação aos pais.

Este estudo vai continuar, e se os resultados se confirmarem o esquema proposto será o seguinte:

TSH > 20 µU/ml ---------- Pedido de nova amostra

TSH < 10 µU/ml ---------- Normal

TSH entre 10 e 20 µU/ml ---------- Doseamento de T4

T4 > 6,5 µg/dl ---------- Normal

T4 < 6,5 µg/dl ---------- Pedido de nova amostra

Na Consulta de Nutrição do IGM continuou a avaliação da composição corporal através da Bioimpedância Tetrapolar. O objectivo desta avaliação sistemática dos doentes seguidos na consulta é o de complementar as informações clínicas necessárias para melhor compreender a sua evolução, nunca esquecendo, entre outros factores, o tratamento nutricional instituído e a actividade física desenvolvida.
Continuou também o apoio às escolas no âmbito do programa de tratamento das crianças com Fenilcetonúria.
Fez-se um estudo estatístico relativo aos produtos hipoproteicos a importar durante o próximo ano de 2007, visando especialmente a procura de novos produtos, a avaliação das necessidades de armazenamento, a adaptação de preços e as encomendas programadas.
Foi feita a revisão e actualização da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos disponíveis, bem como a actualização do folheto com o modo de preparação e utilização dos produtos hipoproteicos.
Continuou o apoio e a colaboração com a consulta de Doenças Metabólicas do Hospital Maria Pia.

As jovens Fenilcetonúricas em idade fértil continuaram a ser enviadas para a Consulta da Adolescente na Maternidade Júlio Diniz.

RESULTADOS

5 – Resultados

Foram estudados 105.125 recém nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada.

RN Estudados 2006

Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	**Total**
Viana Castelo	144	124	155	126	188	167	163	180	204	188	199	173	**2.011**
Braga	696	594	737	574	795	697	654	752	678	774	789	607	**8.347**
Vila Real	141	96	149	116	161	120	140	143	122	135	140	124	**1.587**
Bragança	79	55	86	72	82	56	84	73	56	77	74	63	**857**
Porto	1.679	1.357	1.724	1.349	1.728	1.521	1.643	1.757	1.737	1.744	1.701	1.424	**19.364**
Aveiro	500	425	523	412	587	474	503	541	537	532	539	428	**6.001**
Viseu	266	239	295	236	296	244	259	283	263	300	234	213	**3.128**
Guarda	83	87	93	63	93	78	87	95	89	76	94	76	**1.014**
Coimbra	397	357	414	316	472	398	367	415	421	402	444	359	**4.762**
Açores	253	213	250	180	266	193	237	236	253	249	222	211	**2.763**
Madeira	247	240	272	183	272	225	247	232	262	246	222	229	**2.877**
Leiria	320	310	374	307	364	339	388	412	385	386	343	299	**4.227**
Setúbal	711	633	805	585	768	725	738	761	758	779	806	686	**8.755**
Lisboa	2.212	1.764	2.326	1.729	2.408	2.117	2.168	2.289	2.222	2.280	2.344	2.004	**25.863**
Castelo Branco	121	87	132	74	132	101	96	140	121	129	114	103	**1.350**
Santarém	290	276	343	278	346	338	310	375	347	353	333	302	**3.891**
Beja	93	78	110	64	118	116	90	109	91	119	104	77	**1.169**
Portalegre	68	87	88	59	93	79	71	91	94	80	78	61	**949**
Évora	142	98	134	107	141	128	126	138	130	118	124	104	**1.490**
Faro	436	345	420	296	434	379	354	410	390	441	477	338	**4.720**
Total	**8.878**	**7.465**	**9.430**	**7.126**	**9.744**	**8.495**	**8.725**	**9.432**	**9.160**	**9.408**	**9.381**	**7.881**	**105.125**

Fig 4

O número de recém-nascidos estudados mensalmente foi o seguinte.

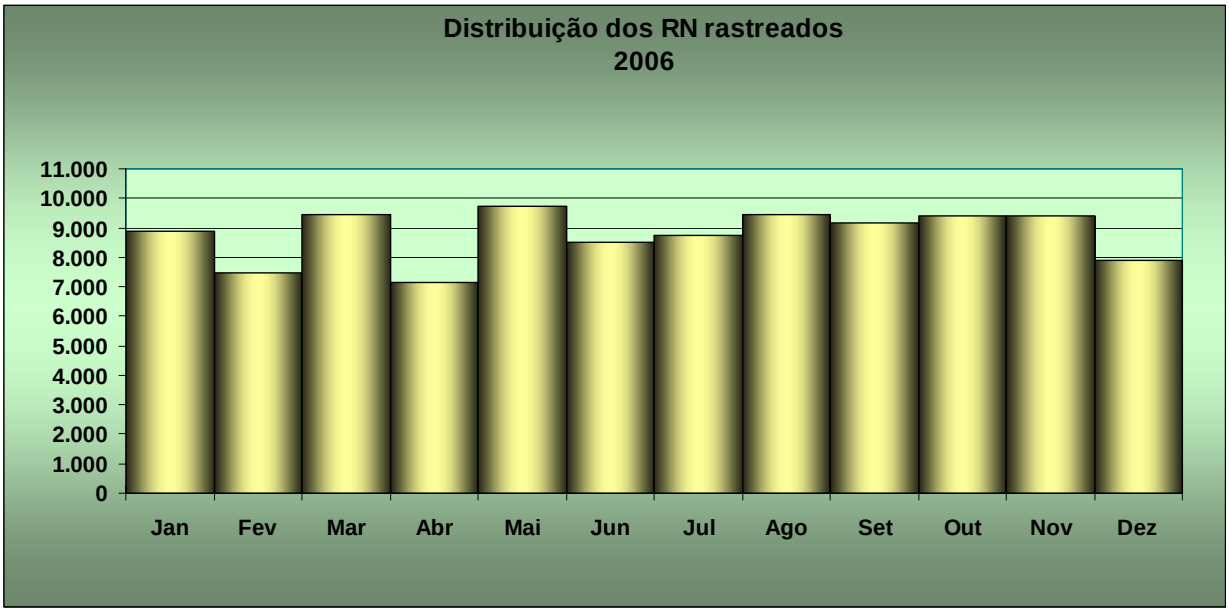

Fig 5

Foram encontrados 40 casos de Hipotiroidismo congénito e 35 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, assim distribuídos por distritos e localidades:

Hipotiroidismo Congénito – 40

Porto	**……**	**7**
	Paredes ……	1
	Grijó ……..	1
	Espinhel ……	1
	Matosinhos ……	1
	Lordelo ……	1
	Marco de Canavezes ……	1
	Vila do Conde ……	1
Setúbal	**……**	**4**
	Cova da Piedade ……	1
	Almada ……..	1
	Amora ……	1
	Monte da Caparica ……...	1
Lisboa	**……**	**6**
	Amadora ……..	1

	Odivelas ……	1
	Carregado ……	1
	Santa Iria de Azóia ……	1
	Lisboa ……	1
	Belas ……	1
Aveiro	**……**	**2**
	Mira ……	1
	Nogueira da Regedoura ……..	1
Bragança	**……**	**2**
	Mirandela ……	1
	Bragança ……	1
Coimbra	**……**	**3**
	S. Paulo ……..	1
	Coimbra ……..	1
	Sebal ……	1
Braga	**……**	**5**
	Guimarães ……	1
	Vila Verde ……	1
	Vieira do Minho ……	1
	Braga ……	1
	Póvoa de Lanhoso ……..	1
Leiria	**……**	**5**
	Martingança ……	1
	Caldas da Rainha ……	1
	Cortiçal ……	1
	Lis ……	1
	Avelar ……..	1
Viseu	Castro Daire **……..**	**1**
Faro	**……**	**3**
	Estói ……	1
	Almansil ……..	1
	Tavira ……	1

Castelo Branco	São Vicente da Beira **……**	**1**
Açores	Ponta Delgada **……**	**1**

Doenças Hereditárias do Metabolismo

Fenilcetonúria - 11

Setúbal	**……**	**2**
	Costa da Caparica …….	1
	Feijó …….	1
Porto	**……**	**2**
	Leça da Palmeira ……	1
	S. Félix da Marinha …….	1
Bragança	Moncorvo **……..**	**1**
Açores	Ponta Delgada **……..**	**1**
Coimbra	Vale de Canas **……..**	**1**
C. Branco	Pedrógão Pequeno **……**	**1**
Braga	Amares **……..**	**1**
Faro	Mexilhoeira Grande **……**	**1**
Aveiro	Gafanha da Nazaré **……..**	**1**

MCAD – 7

Beja	**……..**	**2**
	Serpa …….	1
	Moura …….	1
Braga	Barcelos **……..**	**1**
Porto	Oliveira do Douro **……..**	**1**
Setúbal	Vale Amoreira **……**	**1**
Leiria	Pombal **……**	**1**
Aveiro	Esgueira **……..**	**1**

VLCAD – 2

Lisboa	Amadora **…….**	**1**
Viana	Esposende **…….**	**1**

MCC – 2

Lisboa	Pontinha **……..**	**1**
Braga	Vila Verde **…….**	**1**

3 HMG – 2

Porto	**…….**	**2**
	Paços de Ferreira ……..	1
	Matosinhos ……..	1

CPT I – 1

Lisboa	Belas **…….**	**1**

CPT II – 1

C. Branco	Fundão **…….**	**1**

IVA – 1

Lisboa	Lisboa **……..**	**1**

Tirosinemia tipo I – 1

Évora	Montemor o Novo **……**	**1**

Hiperargininemia – 1

Madeira	Porto Santo **……...**	**1**

MAD – 1

Aveiro	Feira **…….**	**1**

CUD – 2

Porto	Marco de Canavezes **…….**	**1**
Santarém	Ferreira do Zêzere **……**	**1**

AAS – 1

Setúbal Amora **……1**

Hipermetioninemia – 2

Porto Paredes **…….. 1**

Leiria Casais da Serra **…….. 1**

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

Distribuição dos casos detectados

Doença	Nº casos	**Local de tratamento**					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	40	14	14	8	0	1	3
Doenças Heriditárias do Metabolismo	35	13	14	6	1	1	0
TOTAL	**75**	**27**	**28**	**14**	**1**	**2**	**3**
Hiperfenilalaninemia Moderada	5						

Fig. 6

Os casos de Hiperfenilalaninemia moderada são referentes a recém nascidos que apresentavam ao rastreio valores de Fenilalanina entre 2,5 e 6 µg/dl, com uma razão Fenilalanina/Tirosina > 1,5.

Até ao ano passado estes valores estavam compreendidos entre 3 e 6 µg/dl. A baixa do valor limite de 3 para 2,5 µg/dl e a introdução da razão Fen/Tir deve-se basicamente a duas situações. A primeira resulta da utilização de tecnologia mais sensível para o doseamento destes aminoácidos e a segunda tem a ver com passagem da data do rastreio para o 3º dia de vida, com uma menor ingestão proteica e portanto de Fenilalanina por parte do lactente.

Estes casos são mantidos em observação até se poderem classificar como doentes ou normais.

Em relação ao Hipotiroidismo Congénito e Hiperfenilalaninemias foram encontrados os seguintes casos transitórios:

Casos transitórios

Doença	Nº Casos
Hipotiroidismo	55
Hiperfenilalaninemia	2
Total	**57**

Os casos transitórios de Hipotiroidismo (valores de TSH > 20 µU/ml que posteriormente normalizaram) estão referidos no quadro seguinte:

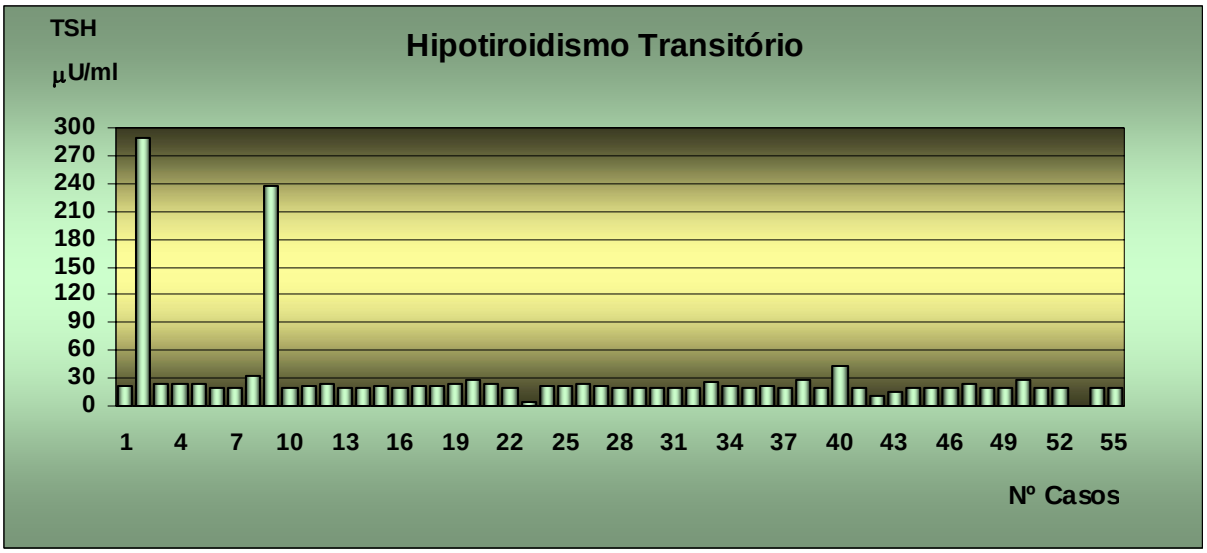

Fig. 8

De salientar dois casos com valores > 200 µU/ml.

O caso nº 2 é referente a um prematuro do H. Amadora Sintra com uma gestação de 30 semanas e uso de Betadine. Apresentava ao rastreio uma TSH de 289,8 µU/ml, com uma T4 de 2,5 µg/dl.

O caso nº 9 diz respeito também a um prematuro, nascido no mesmo Hospital e com uma gestação de 29 semanas. Tinha ao rastreio uma TSH de 237,3 µU/ml com uma T4 de 1,4 µg/dl.

Nos dois casos os valores normalizaram posteriormente sem necessidade de tratamento.

De referir um caso de Hipotiroidismo que, por não ter dado entrada no Instituto de Genética Médica, possivelmente extraviado nos correios, não foi detectado no rastreio. O diagnóstico foi feito aos 3 meses de idade no Hospital de S. João.

A colheita foi efectuada no Centro de Saúde de Recesinhos, Penafiel, que tem em ordem o seu registo de saída. Trata-se duma situação lamentável, mas o extravio de uma ficha é infelizmente uma possibilidade que temos de ter sempre presente num rastreio.

Teremos porém de pensar numa forma dos pais, perante uma situação destas, poderem recorrer a um segundo rastreio em tempo útil.

O número de Hiperfenilalaninemias Transitórias baixou de 16 o ano passado, para 4. Isto deve-se principalmente à utilização do índice Fen/Tir, que nos casos em que a subida da Fenilalanina se deve a situações que nada tem a ver com a Fenilcetonúria, como a insuficiência hepática por exemplo, é normalmente inferior a 1,5.

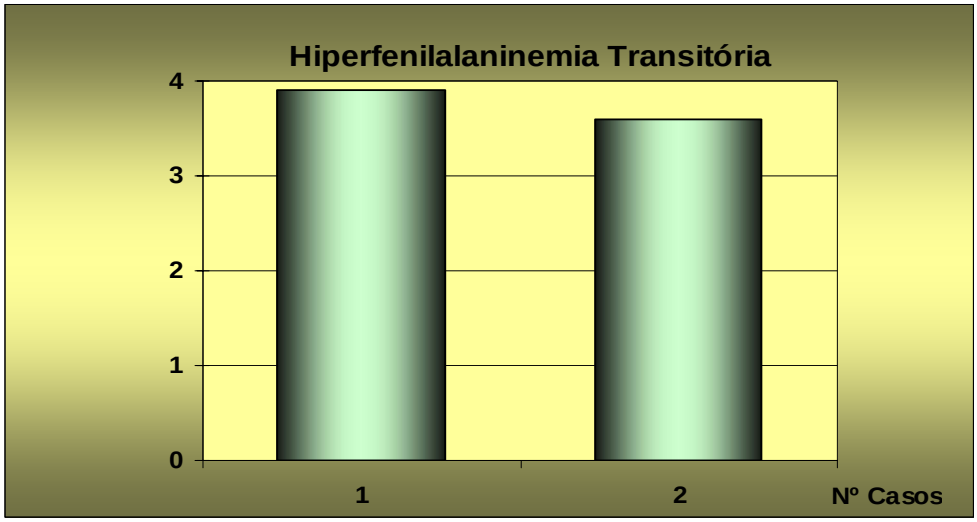

Fig. 9

Os valores de Fenilalanina encontrados foram respectivamente de 3,9 e 3,5 mg/dl.

Hipotiroidismo Congénito

Os valores ao rastreio dos 40 casos detectados encontram-se registados no quadro seguinte:

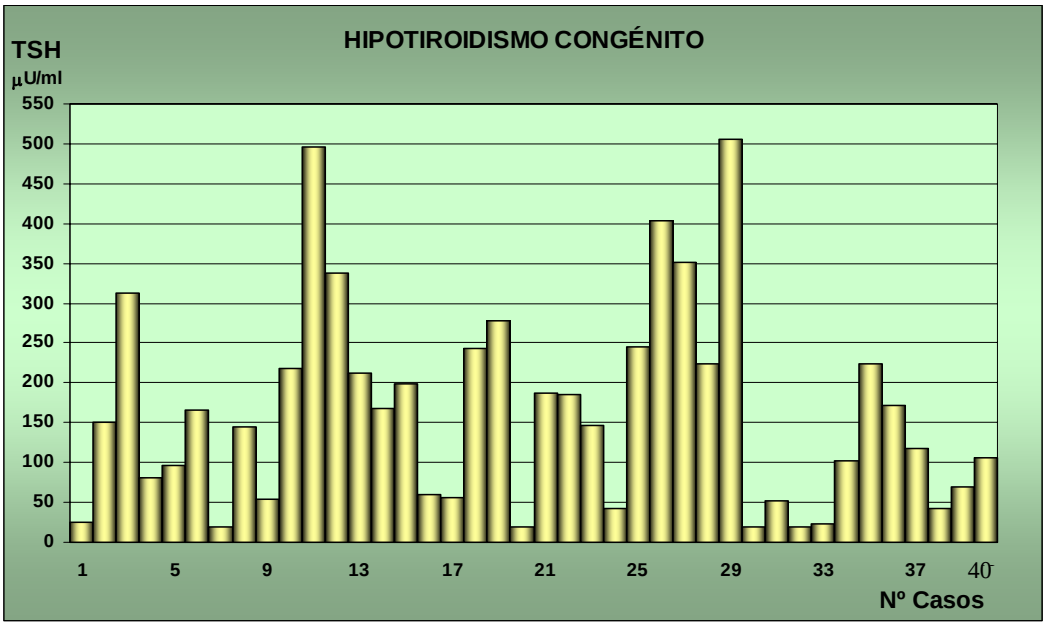

Fig. 10

Encontraram-se oito casos com valores ao rastreio < 40 µU/ml, oscilando entre 11,0 e 40,0 µU/ml. Em todos estes casos o aumento posterior dos valores da TSH confirmou o diagnóstico. Quatro destes casos foram detectados graças à alteração dos valores limites de chamada, já atrás discutida.

Fenilcetonúria

Os valores de fenilalanina ao rastreio dos 11 casos detectados foram os seguintes:

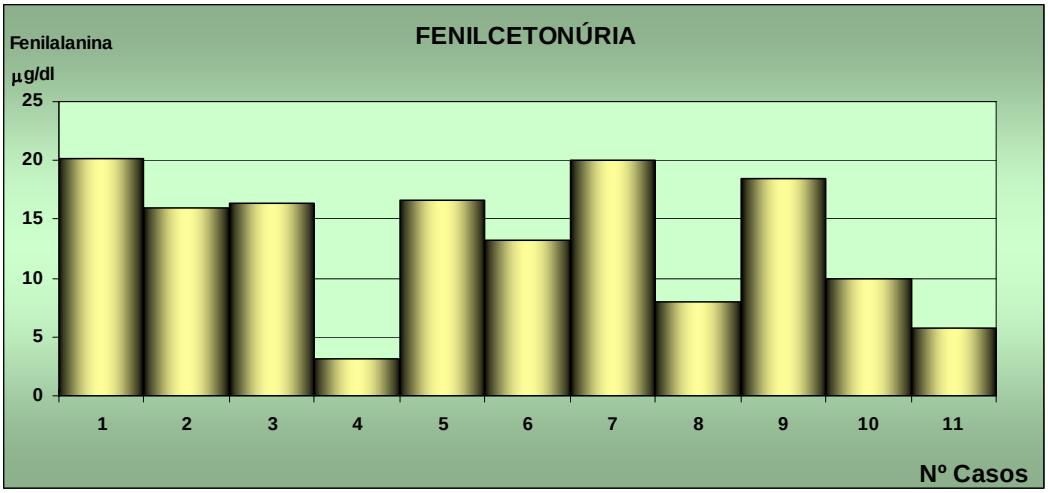

Fig. 11

De referir o caso nº 4, do Porto, que apresentava ao rastreio uma Fenilalanina de 3,1 mg/dl que aos 15 dias de observação passou para 8,3 mg/dl.

Número total de análises efectuadas em 2006

	Em R/N		Controlo de Doentes		Repetições Por				Total de Testes
	Meses	Meses	PKU	HC	Eluição	Alterado	Insuficiente	Outros	
Janeiro	17.756	14	185	32	0	16	60	4	18.067
Fevereiro	14.930	6	157	6	1	23	30	2	15.155
Março	18.860	8	203	0	2	19	50	3	19.145
Abril	14.252	4	140	0	1	9	40	9	14.455
Maio	19.488	10	208	0	0	18	26	4	19.754
Junho	16.990	6	167	0	1	26	12	6	17.208
Julho	17.450	4	166	0	0	10	10	5	17.645
Agosto	18.864	10	190	0	2	22	18	15	19.121
Setembro	18.320	10	176	0	0	22	12	16	18.556
Outubro	18.816	6	188	0	1	27	8	9	19.055
Novembro	18.762	4	198	0	1	12	20	11	19.008
Dezembro	15.762	0	167	0	1	18	8	17	15.973
TOTAIS	**210.250**	**82**	**2145**	**38**	**10**	**222**	**294**	**101**	**213.142**

O número total de repetições bem como as causas que as originaram encontram-se sensivelmente dentro dos parâmetros habituais.

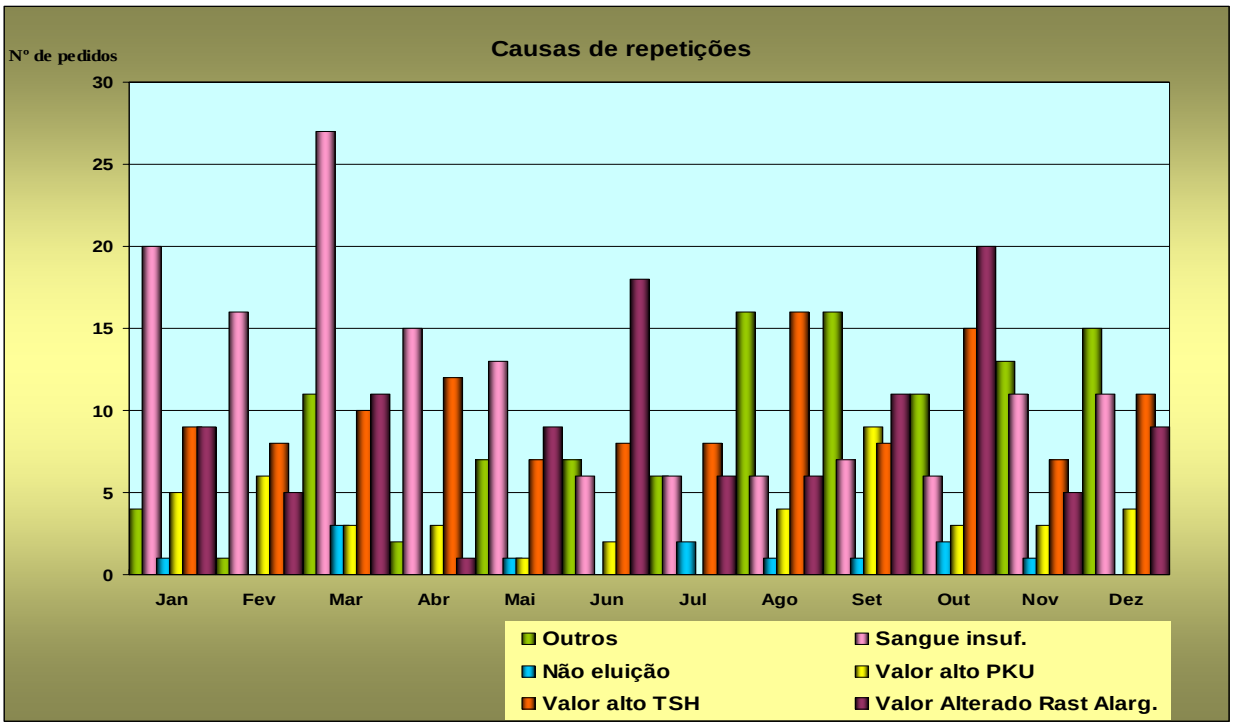

Fig 13

Estatística de Repetições - Ano 2006

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Viana do Castelo	10	9	90,00
Braga	27	19	70,37
Vila Real	8	7	87,50
Bragança	9	8	88,89
Porto	128	111	86,72
Aveiro	30	27	90,00
Viseu	7	9	128,57
Guarda	1	1	100,00
Coimbra	31	27	87,10
Açores	26	22	84,62
Madeira	10	10	100,00
Leiria	25	22	88,00
Setúbal	39	33	84,62
Lisboa	90	86	95,56
Castelo Branco	17	16	94,12
Santarém	21	20	95,24
Beja	6	4	66,67
Portalegre	6	6	100,00
Évora	6	4	66,67
Faro	13	10	76,92
Total	**510**	**451**	**88,43**

Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Colheita Insuficiente	144	147	102,08
Sem alimentação	19	17	89,47
Não Eluição	12	10	83,33
Idade < 3 dias	17	17	100,00
Ficha Molhada	8	8	100,00
Valor Alto TSH	119	95	79,83
Valor Alterado DHM	144	118	81,94
T4 Baixo	3	3	100,00
Outros	44	36	81,82

A análise destes dados é importante para podermos saber quantos pedidos de repetição ficaram sem resposta, visto poderem corresponder a recém-nascidos não rastreados.

Os distritos com as taxas mais baixas de resposta foram os de Évora, Braga e Faro.
Em números absolutos, 59 pedidos ficaram sem resposta.
No universo dos pedidos de repetição, a maioria diz respeito à necessidade de confirmação de valores alterados (51,6%), seguindo-se os pedidos por colheita insuficiente. Este número diminuiu quase para metade em relação a 2005.
As repetições por não eluição continuam muito baixas, com uma média de uma por mês.

A prevalência encontrada para as doenças rastreadas foi a seguinte:

Prevalência em 2006

R. Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
105.125	H.C.	40	1 / 2.628
105.125	PKU	11	1 / 9.556
87.049	Outras DHM	24	1 / 3.627

Fig. 15

CONCLUSÕES

6 - Conclusões

Os números globais do rastreio desde o seu início até ao final de 2006 são os seguintes:

Prevalência desde o início do rastreio até final de 2006

RNascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
2.663.580	H.C.	846	1 / 3.148
2.695.825	PKU	248	1 / 10.870
141.659	Outras DHM	37	1 /3.828

Fig. 16

As prevalências das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio até final de 2006 são as seguintes:

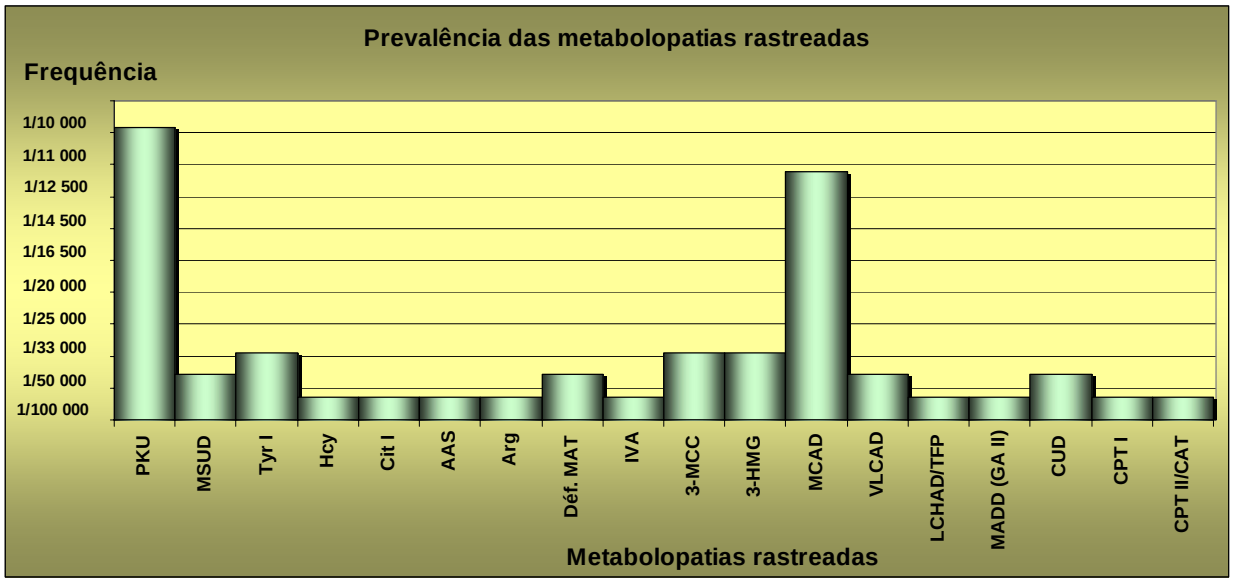

Fig. 17

Patologia	Prevalência
PKU	1/10.914
MSUD	1/70.830
Tyr I	1/47.220
Hcy	1/141.659
Cit I	1/141.659
AAS	1/141.659
Arg	1/141.659
IVA	1/141.659
Déf.MAT	1/70.830
IVA	1/141.659
3-MCC	1/47.220
3-HMG	1/47.220
MCAD	1/12.878
VLCAD	1/70.830
LCHAD/TFP	1/141.659
MADD (GA II)	1/141.659
CUD	1/141.659
CPT I	1/141.659
CPT II/CAT	1/141.659
Global	1/3.016

Fig. 18

Para as doenças mais raras e das quais só há ainda um ou dois casos encontrados, estes dados são ainda pouco significativos. Mas já é possível verificar por exemplo que a Deficiência em MCAD tem entre nós uma prevalência muito próxima da Fenilcetonúria e que a Tirosinemia tipo I e as Deficiências de 3-MCC e 3HMG têm prevalências inferiores a 1/50.000.

Outras conclusões poderão com certeza ser tiradas dentro de mais 2 ou 3 anos de rastreio.

Estudamos este ano menos 3.587 recém nascidos do que no ano passado. Dado que nos últimos anos a nossa taxa de cobertura tem sido superior a 99%, é de calcular que essa elevada taxa se tenha mantido em 2006.

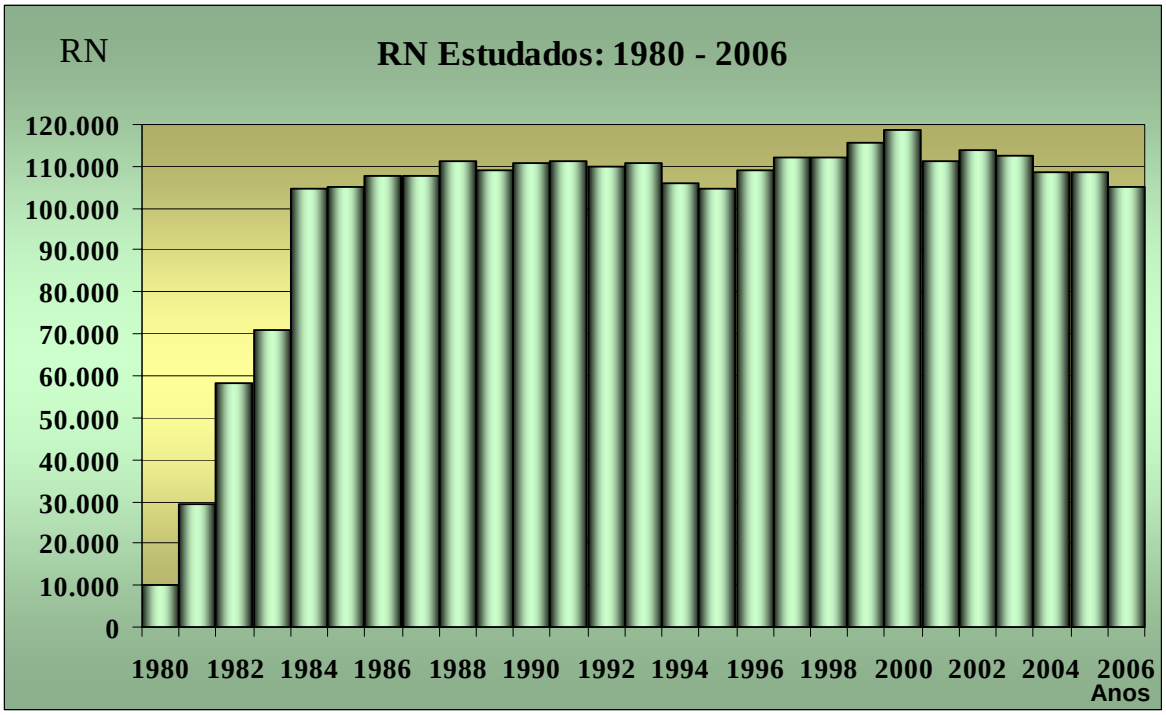

Fig. 19

Relativamente à taxa de natalidade será infelizmente de prever uma nova descida no ano que findou.

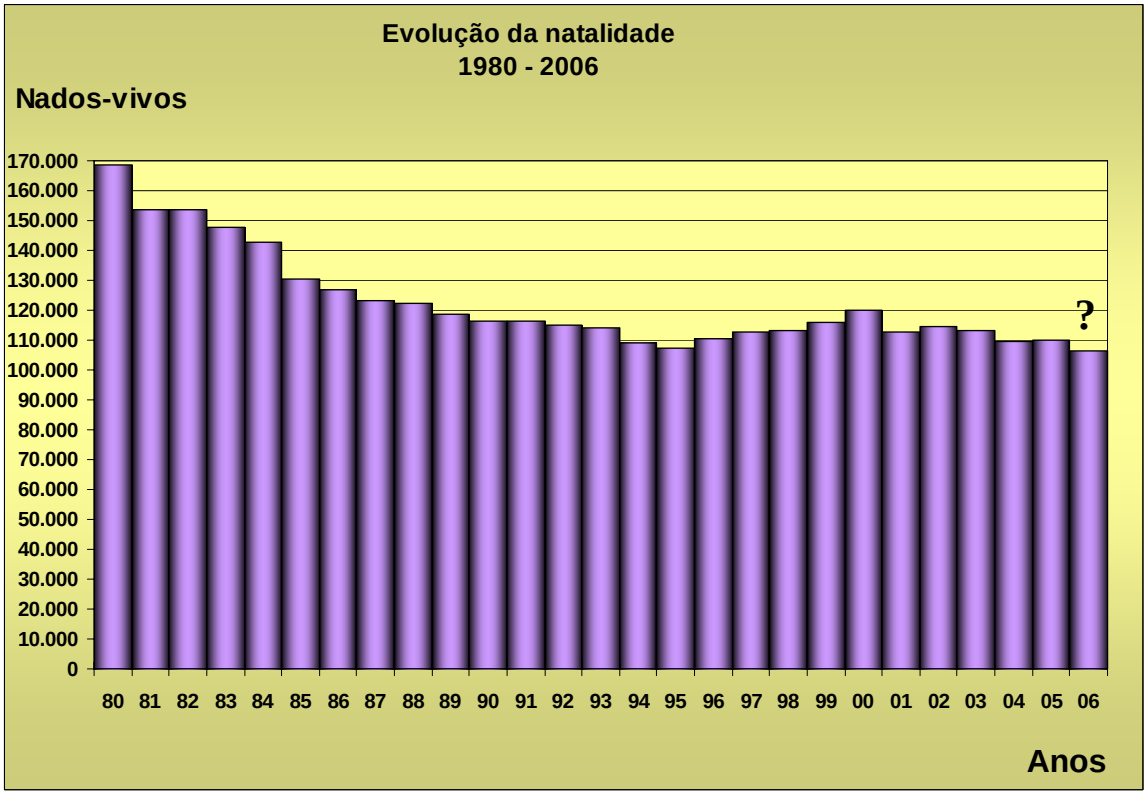

Fig. 20

A variação das taxas de cobertura desde o início do rastreio encontra-se representada no Anexo 1.

A distribuição dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo e do Hipotiroidismo Congénito detectados estão representados nos Anexos 2 e 3.

NOTA FINAL

7 - Nota Final

Escrever uma nota final na altura em que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce está a iniciar uma nova etapa da sua existência, não é muito fácil. Certezas, só as há do que está para trás, e uma nota final a confirmar que está tudo bem sabe-nos a pouco.

Gostaríamos que esta fase de mudança pudesse ser aproveitada para melhoria de alguns aspectos organizativos e operacionais.

Aceitaríamos que ficasse tudo na mesma mas com promessas de melhoria futura.

Teríamos porém muita dificuldade em aceitar soluções que pudessem causar prejuízos ou perda de eficácia ao nosso programa de rastreio.

A nossa convicção íntima é que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce irá continuar a funcionar bem e a crescer em termos quantitativos e qualitativos. Todos os contactos até agora estabelecidos nos levam a ser optimistas, até porque estamos indiscutivelmente a viver uma fase de grande expansão.

A investigação na área das Doenças Hereditárias do Metabolismo não vai parar. A descoberta de novos marcadores ou do tratamento para novas doenças poderá mesmo permitir alargar o rastreio a novas patologias.

Pensamos poder dar aos pais a possibilidade de confirmar na Internet que a ficha com o sangue do seu bebé chegou atempadamente ao IGM.

A confirmação do diagnóstico das Doenças Hereditárias do Metabolismo por genética molecular é um campo a desenvolver.

Portanto, projectos não faltam. Esperamos poder para o ano dar-vos conta da sua concretização.

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

PUBLICAÇÔES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- *Magalhães J. e Osório R.*
  "O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce "
  Jorn. Med. 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 Fenilceto-núricas 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 Hipotiroidismo 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 Hydroxilase 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, Hipotiroidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais"
  Acta Med. 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 RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxilase 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

- *J 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, Koneki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.
  "Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hdroxylase 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 Precoce – 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

- *Manuela Almeida*
  "Tratamento Dietético da Fenilcetonúria"
  Nutrícias, 2003, 3, 30-31

- *Aguinaldo Cabral*, *Teresa Tasso*, *Filomena Eusébio*, *Ana Gaspar*
  "Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos"
  Acta Pediat. Port. 2003, 4/34, 271-276

- *M Pinheiro, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho*
  "Neoscreen: a software application for MS/MS mewborn screening analysis"
  Biological and Medical Data Analysis 2004: 450-57

- *L Vilarinho, H Rocha, A Marcão, C Sousa, H Fonseca, M Bogas, R Vaz Osório*
  "Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado"
  Acta Ped. Port. 2006;37(5);186-191

ANEXOS

Taxa de Cobertura desde o início do rastreio

Ano	Cobertura %
1980	6,4
1981	19,1
1982	37,9
1983	48,6
1984	73,4
1985	80,4
1986	85,0
1987	87,5
1988	91,1
1989	92,1
1990	95,1
1991	95,4
1992	95,5
1993	97,3
1994	97,0
1995	97,9
1996	98,9
1997	99,1
1998	98,9
1999	99,7
2000	98,8
2001	98,8
2002	99,6
2003	100,2
2004	99,3
2005	99,3