

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2007

Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

Relatório de Actividades em 2007

ÍNDICE

1 – Introdução	7
2 – Desenvolvimento do Programa	11
3 – Centros de Tratamento	31
4 – Assistência aos Doentes	35
5 – Resultados	43
6 – Conclusões	57
7 – Nota Final	63
8 – Publicações científicas da Equipa	69
9 – Anexos	77

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

O processo de integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no Instituto Ricardo Jorge, não está a decorrer como nos foi prometido e como nós desejávamos. Desde o início deste processo que defendemos perante o Ministro da Saúde e o Director do Instituto Ricardo Jorge que este Programa devia continuar a ser dirigido por uma Comissão Nacional dependendo directamente do Ministério ou da Direcção do INSA, e que todas as estruturas funcionantes do Programa (secretariado, laboratório, distribuição dos produtos dietéticos, armazenamento das fichas, etc.), deviam continuar a depender da referida Comissão.

Apesar disso, a primeira proposta de discussão que nos foi apresentada, defendia o fim da Comissão Nacional e incluía a direcção do Programa numa das unidades do Centro de Genética Médica, ou seja:

Um Programa Nacional cuja autoridade emanava directamente do Ministério da Saúde, ficava a ser dirigido por uma unidade, que dependia dum centro, que por sua vez dependia dum instituto, que por sua vez dependia do ministério...

Conseguimos evitar que isso acontecesse, e insistimos perante o Ministério e o Director do INSA na defesa da nossa posição, que entendemos ter sólidas bases para ser discutida e aceite:

- O Programa Nacional para o Diagnóstico Precoce é considerado excelente, quer em Portugal quer em toda a Europa. Os parâmetros objectivos que melhor podem avalizar a sua qualidade, taxa de cobertura, média de início de tratamento e leque de doenças rastreadas, colocam-nos nitidamente na elite europeia.

Isto deve-se fundamentalmente à visão de Jacinto de Magalhães que propôs e ao Ministério da Saúde que criou, uma organização centralizada e independente que pôde ir aperfeiçoando progressivamente o programa ao longo de quase 30 anos, de forma a melhor o ajustar ao nosso sistema de saúde.

E hoje já vêm a Portugal delegações estrangeiras, ver como nós funcionamos e utilizar a nossa experiência ...

Parece-nos pois pertinente perguntar:

- Mexer nesta organização porquê e para quê? Para propor melhorias? Encantados. Daremos todo o nosso apoio com o entusiasmo habitual.

Mas a verdade é que, com a demora em resolver este problema criou-se uma indefinição de autoridade que está a prejudicar a eficácia do rastreio.

Por tudo isto, nunca poderemos aceitar uma solução que, a nosso ver, não permita a continuação do Programa Nacional para o Diagnóstico Precoce com

uma estrutura semelhante à que se foi desenvolvendo ao longo de todos estes anos.

A não ser que nos demonstrem que o que fizemos está errado.

O ano de 2008 irá em princípio ser decisivo para a clarificação destes problemas.

**DESENVOLVIMENTO
DO PROGRAMA**

2 – Desenvolvimento do Programa

2007 foi o ano da consolidação do rastreio alargado a nível nacional. A fase experimental foi dada como concluída e o rastreio abrangeu, já durante todo o ano, a totalidade da população portuguesa.

Entretanto, após o desenvolvimento de novas técnicas, o ajuste dos respectivos marcadores e o estabelecimento dos correspondentes limiares de decisão, foram incluídas no leque das patologias a rastrear mais duas doenças: a Homocistinúria clássica e a Acidúria malónica, ambas com tratamento específico.

Neste momento estão pois a ser rastreadas, além do Hipotiroidismo congénito, 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo conforme a lista que se segue:

Aminoacidopatias

Fenilcetonúria (PKU)

Hiperfenilalaninemias

Tirosinemia Tipo I

Tirosinemia Tipo II

Leucinose (MSUD)

Citrulinemia

Acidúria arginino-succínica

Hiperargininemia

Hipermetioninemia (def. MAT)

Homocistinúria clássica

Acidúrias orgânicas

Acidúria Propiónica (PA)

Acidúria Metilmalónica (MMA, Mut-)

Acidúria Isovalérica (IVA)

Acidúria Glutárica Tipo I (GA I)

3-Metilcrotonilglicinúria (def. 3-MCC)

Acidúria 3 - Hidroxi-3-Metilglutárica (3-HMG)

Acidúria Malónica

Doenças hereditárias da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

Def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD)

Def. da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia muito longa (VLCAD)

Def. da desidrogenase de 3-hidroxi-acilCoA de cadeia longa (LCHAD)

Def. em carnitina-palmitoil transferase I (CPT I)

Def. em carnitina-palmitoil transferase II (CPT II)

Def. múltipla das desidrogenases dos ácidos gordos (Acidúria Glutárica Tipo II)

Def. primária em carnitina (CUD)

Há ainda a referir duas doenças, deficiência da Proteína Tri-funcional (TPF) e deficiência de Carnitina/Acilocarnitina Translocase (CACT), cujos marcadores são os mesmos da LCHAD e CPT II, respectivamente, sendo os diagnósticos diferenciais só possíveis por metodologia não MS/MS.

São doenças que podem por esse motivo vir a ser eventualmente detectadas no rastreio, onde não se encontram incluídas por não serem passíveis de tratamento.

Até 2005 e com a devida autorização da Comissão Nacional de Protecção de Dados, as fichas do rastreio eram todas armazenadas para eventual e futura utilização do sangue excedentário. Essa utilização tem sido feita para investigação sob anonimização ou para diagnóstico a pedido do médico e com autorização dos pais.

Era um tema pacífico e parecia continuar a sê-lo após a publicação da Lei 12/05 relativa à protecção dos dados genéticos, dado que o nº 7 do Artigo 19º diz claramente:

“A conservação de amostras em sangue seco em papel obtidas em rastreios neonatais podem ser utilizadas para estudos familiares no contexto do aconselhamento genético ou para investigação genética, desde que previamente anonimizadas de forma irreversível.

Só que, o nº 5 do mesmo artigo diz:

“O consentimento informado escrito é necessário para obtenção e utilização de material para um banco de produtos biológicos”

Ou seja – podemos continuar a utilizar o sangue excedentário tal como sempre fizemos mas precisamos de autorização escrita dos pais para o armazenamento, consentimento esse que só é possível na altura da colheita.

Trata-se duma norma perfeitamente válida para qualquer outro tipo de banco biológico, onde é mesmo exigível uma consulta de aconselhamento genético, mas impraticável num rastreio sistemático em recém nascidos.

Não é possível na altura da colheita, 500 vezes por dia nos Centros de Saúde de todo o país, pedir aos técnicos que fazem a “picadinha” para explicarem aos pais toda esta problemática, nem é possível os pais tomarem decisões conscientes e

imediatas sem pensarem primeiro no assunto.

Decidimos então elaborar novos folhetos informativos sobre o Diagnóstico Precoce, onde se dão as seguintes informações:

ARMAZENAMENTO

Após o rastreio, as fichas com a amostra de sangue do bebé poderão ficar armazenadas no Instituto de Genética até um período máximo de 15 anos, desde que tal seja expressamente autorizado pelos pais.

Durante esse período encontram-se protegidas pela legislação vigente (Lei 12/2005), só podendo ser utilizadas para diagnóstico a pedido dos pais, ou para investigação sob anonimato.

O QUE É QUE ISTO SIGNIFICA?

Utilização para diagnóstico

Pode haver necessidade de fazer mais análises para diagnóstico de outras doenças ou pode acontecer que um recém-nascido morra com uma doença genética grave e sem diagnóstico. Neste último caso, anos mais tarde e perante nova gravidez, os pais, solicitando o acesso à ficha armazenada, podem eventualmente saber qual a doença que vitimou o seu filho, e a partir desse diagnóstico serem informados, numa Consulta de Aconselhamento Genético, dos riscos dessa doença se repetir, da possibilidade de se proceder ao Diagnóstico Pré-natal, etc..

Utilização para investigação

O sangue excedentário existente no papel de filtro pode ser muito útil para estudos epidemiológicos e de grande interesse para a população em geral.

Para estes estudos, as manchas de sangue serão sempre utilizadas sob anonimato, ou seja, sem ser possível identificar o bebé ou os seus pais.

O objectivo é dar conhecimento aos pais deste problema dias antes da colheita, para nessa altura e já devidamente informados, poderem assinar conscientemente o talão destacável existente nos folhetos e que será depois agrafado à ficha.

A experiência deste ano diz-nos que cerca de 50% das fichas já dão entrada

no Instituto com a referida autorização o que é suficiente para a utilização do biobanco em investigação, mas inoperante para diagnóstico, que é o mais importante para os pais.

Dado esta lei não estar ainda regulamentada, esperamos que quando tal vier a acontecer este assunto possa ser resolvido

A partir do mês de Março passamos a ter dados concretos sobre o número de pais que utilizam a Internet para conhecimento dos resultados do rastreio.

Relembramos que esse resultado é dado em termos de *normal* ou *em curso*, e só para os resultados negativos. Os resultados positivos continuam a ser comunicados mais precocemente, directamente aos Centros de Tratamento e por via telefónica ou informática.

Após alteração do *software* da nossa página na Internet passou a ser possível dispor de dados reais sobre o total de visitas diárias pelo número de códigos introduzidos, visto que cada código é irrepetível. Ficou assim eliminado o erro inerente ao cálculo que anteriormente fazíamos e baseado no número de visitas, dado que cada pai vai logicamente mais de uma vez ver se o resultado já lá está.

Os resultados são os seguintes:

Estadísticas Anuais

2007

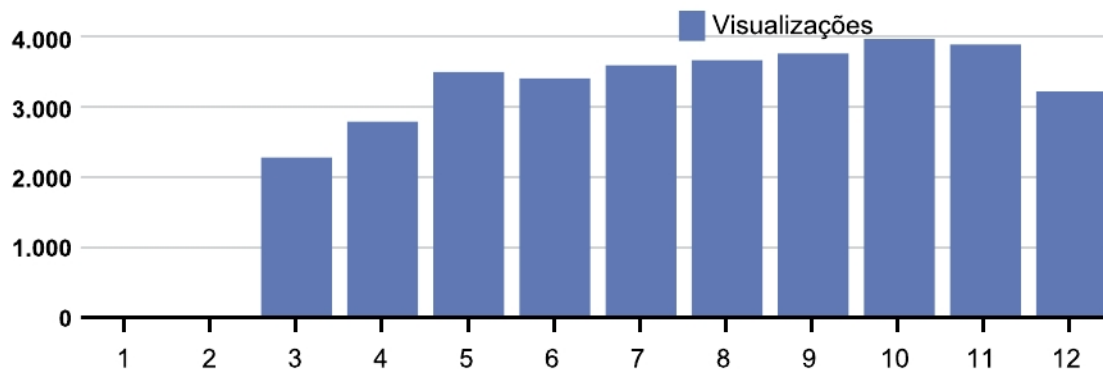


Fig. 1

Verifica-se que de Março a Dezembro o número de visitas mensais foi tendencialmente aumentando, oscilando actualmente entre as 3 e as 4.000. Dado que recebemos mensalmente cerca de 8.300 fichas, isto significa que mais de 40% dos pais portugueses já utilizam a Internet como fonte informativa sobre o resultado do rastreio.

Estadísticas Mensais

DEZEMBRO

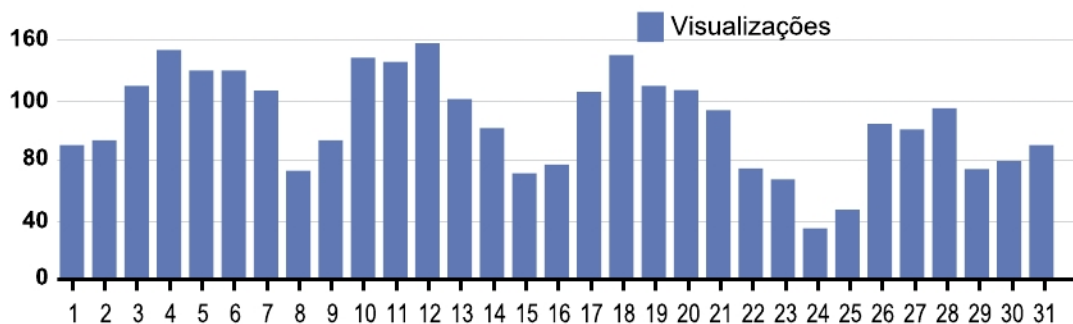


Fig. 2

Se analisarmos o número de visitas diárias, torna-se evidente que este baixa significativamente nos fins de semana e feriados, levando-nos à conclusão lógica de que 10 a 15% destes pais só têm acesso à Internet no ambiente de trabalho. O mês de Dezembro foi escolhido por ser um bom exemplo desta situação, dados os múltiplos feriados e pontes existentes.

Estes números estão mais ou menos de acordo com os publicados pela Sociedade de Informação, segundo inquéritos efectuados à população portuguesa durante o ano de 2007:

- Só 46% da população em geral tem acesso à Internet, número que baixa para 38% entre os desempregados.

No sentido de melhorarmos o nosso sistema informativo, passamos também a colocar na Internet, duas semanas após a colheita de sangue, a informação da entrada da ficha no Instituto, informando os pais de que, caso isso não tenha acontecido, devem entrar de imediato em contacto connosco. O objectivo é, em caso de extravio da ficha, poder ainda repetir o rastreio em tempo útil.

Para que todo este esquema seja verdadeiramente útil é porém desejável que a percentagem de pais a visitar a Internet seja de pelo menos 60 a 70%.

Como conseguir isso?

No final de Setembro, enviamos uma carta a todas as Administrações Regionais de Saúde com o seguinte desafio:

- Será possível mobilizar os Centros de Saúde do nosso país para informarem os pais que com o talão entregue na altura da colheita eles podem aceder à Internet no próprio Centro de Saúde para saberem se a ficha já chegou ao seu destino ou se o rastreio é normal?

O bebé faria a colheita no Centro de Saúde e os pais algumas semanas depois iriam lá saber o resultado.

Parece-nos uma atitude possível, simples e com toda a certeza inovadora a nível europeu.

Obtivemos já a concordância da ARS Norte, da Sub-Região de Viseu e a promessa dum próximo acordo da ARS do Algarve. Para começar não é mau. Temos já em preparação um cartaz alertando os pais para esta possibilidade, e que será oportunamente afixado nos Centros de Saúde que se encontrem devidamente preparados para o efeito.

Esperamos desenvolver todo este processo durante o próximo ano.

Nos dias 21 e 22 de Junho recebemos uma delegação de médicos e técnicos do Hospital de Sevilha com vista à futura introdução da tecnologia MS/MS no rastreio neonatal da Andaluzia. Dado tratar-se duma região autónoma espanhola com uma população pouco inferior à nossa (cerca de 8 milhões de habitantes), entendeu a direcção do referido hospital ser útil o conhecimento da nossa organização e da experiência que já possuímos neste domínio. Foram dois dias de trabalho intenso e com trocas de experiência e conhecimentos em que todos colaboramos com grande abertura e entusiasmo.

Ficou assim estabelecida mais uma ponte de colaboração que se espera venha a revelar-se tão útil como tem sido a da Galiza.

Recebemos também um pedido de informação da Direcção do Rastreio Neonatal da Catalunha, relativamente ao armazenamento e posterior utilização do sangue excedentário do rastreio em Portugal.

Referimos-lhe a nossa legislação e o modo que encontramos para obter o consentimento informado dos pais, enviando-lhes ainda pelo correio alguns exemplares dos folhetos informativos que utilizamos. Acharam a ideia muito boa e felicitaram-nos pela sua aplicação.

Nos dias 9,10 e 11 de Novembro realizou-se no Ofir o **“VIII Encontro Nacional da APOFEN”**, este ano fundamentalmente dedicado ao tratamento nutricional das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Foi desejo dos pais tratar exaustivamente este tema, bem como conhecer as metodologias, resultados e problemas de todas as consultas de Nutrição que acompanham os seus filhos. Pensamos que o conseguiram, dado o número e qualidade dos palestrantes:

Zélia Patrício – H. Santa Maria

Carla Vasconcelos – H. S. João

Ana Faria – Centro H. de Coimbra

Esmeralda Martins – H. Maria Pia

Mónica Pita Groz – H. D. Estefânia

Paula Bettencourt – Centro H. do Funchal

Rita Carvalho – H. Espírito Santo (Ponta Delgada)

Andreia Aguiar – H. Santo Espírito (Angra do Heroísmo)

Manuela Almeida – I. Genética Médica

Júlio Rocha – I. Genética Médica

Interveio também a Dr.^a Carla Carmona, do Instituto de Genética Médica, expondo o tema *“Fenilcetonúria clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica”*

Foi ainda discutida a forma como vem sendo feita a integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce no INSA, o que logicamente traz os pais portugueses muito preocupados. O Dr. Vaz Osório fez o ponto da situação dando conta das suas dúvidas e esperanças em relação ao futuro.

De 15 a 17 de Junho realizou-se em Sada - Corunha a **“XVI Convivência PKU – OTM Galicia”**, tendo estado presentes alguns elementos da APOFEN e o Dr. Vaz Osório.

Em 17 de Novembro realizou-se uma reunião similar em Badajoz – **“II jornada Medica da Asociacion PKU y OTM de Extremadura”**, com a presença da Dr.^a Manuela Almeida e do Dr. Vaz Osório.

A Dr.^a Manuela Almeida falou sobre o *“Tratamiento nutricional en la PKU y OTM”*.

O Dr. Vaz Osório foi convidado para, nos dois encontros, apresentar e discutir a organização do rastreio em Portugal após a inclusão da tecnologia MS/MS e a publicação da nova legislação sobre a protecção dos dados genéticos:

“Screening neonatal en Portugal. Organización y Banco de ADN”.

A nossa organização foi muito apreciada sendo mesmo apontada como exemplo a seguir pelas diferentes autonomias espanholas que pretendem aderir à tecnologia MS/MS.

Foi ainda estabelecido um sistema de colaboração com os Drs. Jesus Arenas e Javier Alarcón, do H. Materno Infantil, relativamente às crianças portuguesas nascidas no referido hospital e que venham eventualmente a fazer o rastreio neonatal em Badajoz

Dr. Herculano Rocha do Hospital Maria Pia e a Dr.^a Luísa Guedes do Hospital de S. João, contactaram a Comissão Nacional no sentido de se estudar a possibilidade de incluir a Fibrose Quística no leque das doenças a rastrear no

Programa Nacional. Na sequência dessa conversa a Doutora Laura Vilarinho foi convidada a moderar a mesa sobre “Rastreio Neonatal para a Fibrose Quística”, integrada na “Jornada de Divulgação da Fibrose Quística”.

Esta reunião realizou-se em Lisboa, no H. de Santa Marta em 21 de Novembro, Dia Europeu da Fibrose Quística, tendo aí sido discutidas as possibilidades de reiniciar o rastreio no nosso país. Participaram na discussão os Drs. Herculano Rocha (H. M. Pia), Maria Celeste Barreto (H. Sta. Marta) e Luísa Guedes (H. S. João).

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

- No Seminário “**Universo de Diferenças – A Família e a Deficiência**”

Porto, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, 23 de Maio

“Perspectiva histórica da deficiência – Diagnóstico Precoce, o momento da notícia”

Rui Vaz Osório

- No “**8º Congresso Nacional de Pediatria**”

Vilamoura, 1 a 5 de Outubro

“Rastreio Neonatal Alargado – Experiência do primeiro ano da Unidade de Doenças Metabólicas do H. Santa Maria”

Margarida Lobo Antunes, A. Gaspar, I.T. Almeida, L. Vilarinho, F. Eusébio

- No “**VI Congreso da Asociación Española de los Errores Congénitos del Metabolismo**”

Sevilha, 17 a 19 de Outubro

“Expanded Newborn Screening in Portugal – Implementation, challenges and results”

Hugo Rocha

- No “**21st Meeting of ESPKU**”

Torremolinos, 19 a 21 de Outubro

“Nutritional aspects in the treatment of PKU”

Julio Rocha

- Nas **“XV Jornadas de Pediatria de Leiria e Caldas da Rainha”**

Óbidos, 8 e 9 de Novembro

“Rastreio Universal Neonatal – Situação actual”

Laura Vilarinho

- No **“III International Meeting on Neonatology”**

Póvoa de Varzim, 15 e 16 de Novembro

“Extended metabolic screening of neonates in Portugal”

Laura Vilarinho

- No **“V International Symposium da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”**

Porto, 22 a 24 de Novembro

“Neonatal screening: recent advances”

Laura Vilarinho

- Nas **“XIV Jornadas de Endocrinologia e Diabetologia de Coimbra”**

Coimbra, 21 a 24 de Novembro

“Tiróide e Gravidez – Rastreio do Hipotiroidismo Congénito”

Rui Vaz Osório

- Na **“Reunião do Serviço de Pediatria do Hospital de S. Marcos”**

Braga, 12 de Dezembro

“Diagnóstico Precoce – Novos Diagnósticos”

Laura Vilarinho

- A Comissão Nacional levou a efeito algumas palestras sobre o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce nos seguintes estabelecimentos de ensino:

Dr. Vaz Osório

Escola Superior de Saúde, Bragança, 26 de Janeiro

Escola Conde de Resende, Gaia, 17 de Abril

Escola D. Afonso Henriques, Vila das Aves, 2 de Maio

Escola Ferreira de Castro, Oliveira de Azeméis, 11 de Maio

Doutora Laura Vilarinho

Escola António Nobre, Porto, 15 de Maio

- Um grupo de alunos do 12º ano da Disciplina de Área Projecto do Colégio dos Órfãos do Porto, pediu o apoio da Comissão Nacional para o desenvolvimento dum trabalho sobre o rastreio neonatal e o seu impacto na área médica. Na sequência deste trabalho, estes alunos publicaram o livro:

“O Homem do Século XXI – Genética e a Medicina Contemporânea – Doenças Hereditárias do Metabolismo”.

O livro foi apresentado no dia 15 de Maio, tendo o Dr. Vaz Osório feito parte do júri que avaliou a qualidade de todo o trabalho desenvolvido.

- Têm continuado as visitas de estudo de alunos do 12º ano de escolaridade ao Laboratório de Rastreio, com uma frequência de 2/3 visitas por mês

- A Dr.^a Laura Vilarinho participou no Programa Nacional de Biologia, que decorreu no Centro de Ciência Viva de Vila do Conde de 7 a 14 Agosto, comentando um filme sobre “A Fenilcetonúria”

Posters apresentados

- No **“Dietary Management of Inherited Metabolic Diseases”**

Londres, 16 de Março

“Vitamin B12 levels and prescription of amino acids mixture in PKU patients”

J. Rocha, M. Almeida, C. Carmona, N. Borges, I. Soares, G. Salcedo, M. Reis Lima

- No **“The 5th European ISNS Congress in Newborn Screening”**

Reykjavik, Islândia, 10 a 12 de Junho

“Expanded Neonatal Screening: Results of Pilot Study of 100.000 Newborns”

L. Vilarinho, H. Rocha, A. Marcão, C. Sousa, H. Fonseca, M. Bogas, R. Vaz Osório

- No **“Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism-SSIEM”**

Hamburgo, 4 a 7 de Setembro

“Guanidinoacetate measurements in newborn screening samples”

L.Vilarinho, A. Marcão, H. Rocha, U. Caruso, M. Cassanello, C. Valongo, C. Sousa e R. Vaz Osório

“PKU – Is there a group risk? Investigation of 126 early treated patients”

C. Carmona, M. Almeida, J. Rocha, L. Vilarinho, ML. Cardoso e M. Lima

“Five families with Hypermethioninemia associated with the dominantly inherited methionine adenosyltransferase I/III form deficiency”

E. Martins, F. Eusébio, A. Marcão, H. Rocha e L. Vilarinho

“Molecular characterization of Maple Syrup urine disease Portuguese patients”

S. Quental, R. Matos, L. Vilarinho, E. Martins, E. Leco Teles, E. Rodrigues, L. Diogo, P. Garcia, F. Eusébio, A. Gaspar, S. Sequeira, F. Furtado, I. Lança, A. Amorim e M. Prata

“Hyperargininemia: A new case identified by extended neonatal screening”

L. Vilarinho, H. Rocha, A. Marcão, A. Ramos, C. Sousa, M. Bogas, ML. Cardoso e R. Vaz Osório

“Tyrosinemia tipo I – Molecular characterization of 10 portuguese patients”

C. Candeias, E. Leão, A. Lopes, D. Quelhas, E. Silva, E. Martins, L. Diogo, J. Marques, F. Eusébio, MF. Prata, L. Vilarinho e ML. Cardoso

Nota – Estes 6 posters foram publicados como “abstracts” no

“Journal of Inherited Metabolic Diseases, Vol. 30, Suppl. 1, August 2007”

- No **“II Congresso Luso - Espanhol de Alimentação, Nutrição e Dietética”**

Porto, 27 a 29 de Setembro

“Fenilcetonúria – Recomendações para o tratamento nutricional”

M. Almeida, J. Rocha

- No **”III International Meeting on Neonatology”**

Póvoa, 15 a 16 de Novembro

“Iodine status of pregnant women and their offspring”

M. Costeira, P. Oliveira, L. Vilarinho, R. Vaz Osório, S. Ares,
J. Morreale Escobar e J. Palha

“Hypothyroxinemia in preterm babies”

A. Moreira, J. Neves, L. Vilarinho, R. Vaz Osório, P. Oliveira, M. Costeira

- No **“V International Symposium da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”**

Porto, 22 a 24 de Novembro

“Medium-Chain Acyl CoA Dehydrogenase deficiency: The most common disease identified by tandem mass spectrometry in Portuguese Newborn screening”

M. Bogas, C. Sousa, H. Fonseca, H. Rocha, A. Marcão, P. Macedo, L. Vilarinho
“3-MethylcrotonylCoAcarboxylase deficiency (3-MCC): case detected by Tandem Mass Spectrometry”

H. Fonseca, E. Martins, C. Sousa, M. Bogas, P. Macedo, A. Marcão, H. Rocha,
L. Vilarinho

“Carnitine Palmitoyltransferase II deficiency: detection of the first case by Expanded Newborn Screening in Portugal”

C. Sousa, P. Garcia, L. Diogo, H. Fonseca, M. Bogas, A. Marcão, H. Rocha,
L. Vilarinho

“Newborn screening for VLCAD – Challenges and importance of mutation analysis”

H. Rocha, E. Leão, F. Eusébio, E. Rodrigues, A. Gaspar, A. Marcão, C. Sousa, M. Bogas, H. Fonseca, I. Tavares Almeida, L. Vilarinho

“Specific cognitive deficits in a cohort of phenylketonuric patients early submitted to treatment”

C. Carmona, M. Almeida, J. Rocha, L. Vilarinho, ML. Cardoso, M. Reis Lima

Trabalhos publicados

L.Vilarinho, A.Queirós, P.Leandro, I.Tavares de Almeida, I.Rivera

“Fenilcetonúria Revisitada”

Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72 (*)

(*) – Apesar da data de 2006, este número só foi publicado em 2007

P.Garcia, E.Martins, L.Diogo, H.Rocha, A.Marcão, E.Gaspar, M.Almeida, C.Vaz, I.Soaes, C.Barbot, L.Vilarinho

“Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I”

Eur. J. Pediatr. 2007:Jul 28

J.Rocha, L.Vilarinho, A.Cabral, R.Vaz Osório, M. Almeida

“Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria”

Acta. Pediatr. Port. 2007;38(1):44-54

J.Rocha, E.Martins, A.Cabral, M.Almeida

“Consenso para o tratamento nutricional da leucinose”

Acta. Pediatr. Port. 2007;38(3):120-8

J.Rocha, A.Cabral, M.Almeida

“Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I”

Acta. Pediatr. Port. 2007;38(5):215-22

No nº 2 da revista **“Tribólicas”** editada pela APOFEN, foi apresentado um resumo do artigo *“Diagnóstico Precoce: Resultados Preliminares do Rastreio Metabólico Alargado”*, publicado em 2006 na Acta Pediátrica Portuguesa

No nº 3 da mesma revista foi publicado o trabalho *“Consenso para o tratamento nutricional da fenilcetonúria – O início de um novo ciclo?”*, da Dr.^a Manuela Almeida

A Doutora Laura Vilarinho, após avaliação do seu trabalho por um júri de investigadores externos que o classificou de “Excelente”, tomou posse definitiva do lugar de Investigadora Auxiliar na carreira de Investigação Científica do Instituto de Genética Médica em 30 de Junho.

Mestrados

Em 29 de Setembro as técnicas Carmen Sousa e Helena Fonseca, inscreveram-se no Mestrado em Biologia Molecular e Celular da Universidade de Aveiro.

Os trabalhos desenvolvidos neste mestrado têm a duração de dois anos e estão integrados num projecto desenvolvido pelo Laboratório Nacional de Rastreio: *“Epidemiologia molecular das doenças rastreadas”*

Temas do trabalho das duas alunas:

Helena Fonseca – *Caracterização molecular dos doentes com metilcetonil glicinúria rastreados por MS/MS*

Carmen Sousa – *Caracterização molecular dos transportadores da carnitina identificados no rastreio neonatal*

Orientadora – Doutora Laura Vilarinho

A aluna de Engenharia Biomédica da Universidade do Minho Marta Marques, inscreveu-se no Projecto de Mestrado da Universidade do Minho, desenvolvendo no âmbito da epidemiologia molecular o seguinte trabalho: *Caracterização molecular dos doentes rastreados com AMM, MAT, VLCAD e CPTII.*

Este mestrado iniciou-se em Outubro e terá a duração de um ano.

Orientadora – Doutora Laura Vilarinho

As técnicas Carmen Sousa e Helena Marques inscreveram-se ainda no Módulo de Bioquímica Nutricional do Mestrado em Medicina e Oncologia Molecular da Universidade do Porto que decorreu durante os meses de Setembro e Outubro.

- Os Drs. Manuela Almeida e Júlio Rocha deram uma aula integrada no Mestrado de Nutrição Clínica subordinada ao tema *“Aspectos nutricionais nas Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico”*

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação do Porto, 3 de Março

- As Dras. Laura Vilarinho, Manuela Almeida, e Carla Carmona colaboraram no Mestrado em Saúde Pública sobre *“Epidemiologia das doenças crónicas”* com aulas versando respectivamente os seguintes temas:

“O Rastreio Alargado em Portugal”

“Abordagem nutricional e dietética da Doença Metabólica”

“Fenilcetonúria clássica: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica”

Faculdade de Medicina do Porto, 14 de Junho

Doutoramentos

A Doutora Carla Carmona defendeu a sua tese de doutoramento em Fevereiro na Universidade do Minho, tendo sido aprovada por unanimidade.

Tema . *“Fenilcetonúria clássica: Aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica”*

A Dr.^a Esmeralda Martins está no segundo ano do seu processo de doutoramento, desenvolvendo o tema *“Doenças Hereditárias do Metabolismo - Evolução dos doentes com rastreio versus diagnóstico”* sendo orientador o Professor Octávio Cunha e co-orientadora a Doutora Laura Vilarinho.

A Doutora Laura Vilarinho foi convidada para integrar o júri das provas de doutoramento da Dr.^a Mayra Rebolledo Fernandez, na Universidade de Santiago de Compostela no dia 9 de Novembro. Tema da Tese de doutoramento:

“Desenvolvimento e aplicación de métodos de análise por espectrometria de masas em tandem para estudo de metabolitos urinarios marcadores de erros conxénitos do metabolismo”

Este trabalho foi desenvolvido pelo Centro de Rastreios de Santiago de Compostela.

- A Dr.^a Manuela Almeida deu uma aula sobre *“Doenças Metabólicas e terapêutica nutricional mais importante na criança e adolescente”*, integrada na Licenciatura em Ciências da Nutrição.

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação do Porto, 24 de Abril

- O grupo de trabalho do Laboratório de Rastreio apresentou a concurso à Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados da Saúde o projecto *“Estudo Piloto dos rastreio neonatal por tandem mass. Avaliação de resultados”*

O projecto foi aprovado tendo-lhe sido atribuída a “Concessão de Prémio de Investigação” no valor 4.000 Euros para o seu desenvolvimento

Investigadora responsável – Doutora Laura Vilarinho (projecto nº 98/2007)

- O trabalho *“Rastreio Neonatal Alargado: Estudo Piloto em 100.000 recém-nascidos”* foi apresentado ao concurso - Prémios Hospital do Futuro - 2007.

CENTROS DE TRATAMIENTO

3 – Centros de Tratamento

A reunião anual do grupo de trabalho que engloba médicos e outros técnicos dos diferentes Centros de Tratamento, realizou-se em Coimbra no dia 4 de Março de 2008.

Os objectivos foram os habituais: confirmação e discussão dos novos casos detectados, apresentação de novas ideias para melhoria da organização, discussão dos protocolos de tratamento, etc.

Estiveram presentes representantes dos centros de Coimbra, Lisboa, Porto, Funchal e Angra do Heroísmo.

A discussão dos novos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo revelou-se particularmente complexa e demorada, dado o número de patologias cujo diagnóstico continua a aguardar confirmação laboratorial por estudos enzimáticos ou moleculares. São diagnósticos por vezes muito difíceis tanto sob o ponto de vista clínico como laboratorial, tendo mesmo sido aventada a hipótese de futuramente se fazer uma reunião a meio do ano só para discutir estas situações.

De referir que os doentes em tratamento continuam bem, embora em certos casos com períodos de descompensação que têm sido prontamente corrigidos. Conforme referimos no capítulo seguinte, em Dezembro último, a Dr^a Luísa Diogo alertou-nos para o problema das receitas dos adolescentes com Doenças Hereditárias do Metabolismo que abandonavam a consulta do Hospital Pediátrico e passavam a ser seguidos no Serviço de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

O Dr. Vaz Osório informou o grupo de trabalho desta situação e comunicou que logo no dia 12 de Dezembro tinha escrito uma carta ao Ministro da Saúde solicitando que o Despacho nº 25 822/2005 fosse modificado e adaptado às novas situações.

O problema foi rapidamente resolvido com a publicação do Despacho nº 4326/2008, que actualizou a lista dos Centros de Tratamento.

Foi mais uma vez discutido o critério de distribuição dos doentes pelos vários Centros de Tratamento. Em relação às Doenças Hereditárias do Metabolismo os chefes das Unidades de Metabolismo continuam a entender que todos estes doentes devem ser tratados a nível hospitalar, incluindo a Fenilcetonúria.

Em relação ao Hipotireoidismo Congénito foi discutida a possibilidade dos novos casos da Região Norte passarem a ser encaminhados para outros hospitais, nomeadamente o Hospital de S. João, em vez de unicamente para o Hospital

St. António.

O Dr. Vaz Osório referiu que a Comissão Nacional tem defendido o critério da concentração dos doentes numa só consulta por achar haver vantagens para o doente, para os médicos, e para todo o programa, dada a possibilidade de estudar os resultados em maiores casuísticas, de tornar mais fácil o controle e apreciação do desenvolvimento, etc.

Apesar disso, a Comissão está aberta a eventualmente rever esta posição, pondo-se mesmo a hipótese de alargar o leque hospitalar a alguns hospitais distritais que reúnam as condições consideradas necessárias.

Entende-se porém que esta não será a melhor altura para grandes reformas, dada a actual indefinição de autoridade e continuidade que se vive no Diagnóstico Precoce.

Outro tema abordado foi o da forma de comunicar aos Centros de Tratamento o aparecimento de mais um doente rastreado.

Para as Doenças Hereditárias do Metabolismo está claramente definido que o contacto se faz com o médico da Unidade de Doenças Metabólicas e que é este que contacta o doente.

Para o Hipotiroidismo não tem sido assim. Nós contactamos directamente o doente e orientámo-lo para o Centro de Tratamento. Todos acharam que o sistema era de manter, embora o Serviço de Pediatria do Hospital de St. António entenda que o médico deve ser avisado pelo telefone logo a seguir ao doente, dado os habituais avisos por carta chegarem normalmente depois de consulta.

Relativamente aos Hospitais Pediátrico de Coimbra e St^a. Maria, os doentes deverão ser aconselhados por nós a contactar o respectivo Serviço.

Para terminar, queria referir que mais uma vez ficou patente a vitalidade, competência e entusiasmo deste grupo de trabalho, o que muito nos apraz registar.

**ASSISTÊNCIA AOS
DOENTES**

4 – Assistência aos doentes

Em 2006 tínhamos referido 3 casos de doenças metabólicas maternas só diagnosticadas após a constatação de valores suspeitos dos respectivos marcadores no rastreio neonatal dos seus filhos. Pensamos então que estas situações deveriam ser extremamente raras, mas este ano ocorreram mais 4 casos semelhantes, sendo 1 acidúria glutárica, de Lisboa, 2 défices de 3-MCC, de Aveiro e Madeira, e 1 défice primário de carnitina, de Lisboa.

Continuamos convictos que a dificuldade de há 20/30 anos atrás se proceder ao diagnóstico de muitas das doenças que hoje rastreamos deverá ser a explicação para estas mães chegarem a esta altura da vida sem a sua patologia ter sido diagnosticada.

A média do tempo de início do tratamento dos doentes rastreados foi este ano de 10,4 dias, sensivelmente igual à do ano anterior. Passaremos porém daqui em diante a referenciar estes dados como “comunicação do diagnóstico”, dado que com a actual organização dos Centros de Tratamento nos Hospitais de Referência, o diagnóstico passou a ser comunicado ao médico e não ao doente. Em princípio os dois valores serão mais ou menos coincidentes, excepção feita aos casos não graves e que não exigem tratamento imediato ou que se mantenham em estudo até confirmação do diagnóstico.

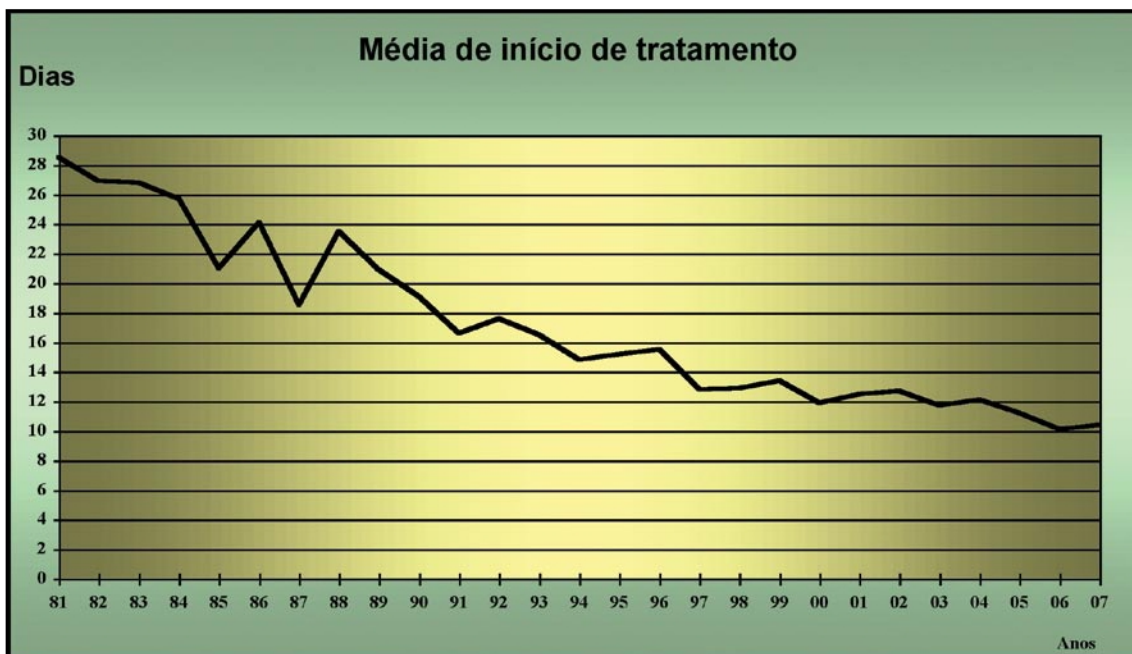


Fig. 3

Recentemente, num programa televisivo, o Ministro da Saúde referiu que a taxa de mortalidade infantil em Portugal teria baixado a partir de 2005 de 3,4 para 3,3^o/_o . A diminuição desta taxa teria sido pois de 0,1^o/_o, o que corresponde a cerca de 10/12 recém nascidos por ano.

Não ficou porém claro o motivo dessa melhoria, que nós pensamos dever-se atribuir ao Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

E porquê?

Porque 2006 foi o ano em que o rastreio neonatal alargado a 23 Doenças Hereditárias do Metabolismo abrangeu pela primeira vez todo o país, tendo a partir daí sido diagnosticados e tratados precocemente entre 30 a 40 recém nascidos/ano portadores de uma dessas patologias, 1/3 das quais terá com certeza um desenlace fatal se não for instituído um tratamento eficaz nos primeiros dias de vida.

Ora a partir de 2006 estas crianças passaram a ser diagnosticadas e tratadas a partir dos 10 /11 dias de vida, e com excepção de um caso fatal, todas continuam bem e a ser seguidas nas consultas dos Hospitais de Referência.

Pensamos que vale a pena estudar melhor estes números, o que virá com certeza reafirmar o papel preponderante desempenhado pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce na saúde pública infantil.

Vem a propósito referir que foi recentemente publicado no *Am.J.Med.Genetics*, 2006-140A:837- 842 , um trabalho muito interessante sobre este tema: *Metabolic Disorders Detectable by Tandem Mass Spectrometry and Unexpected Early Childhood Mortality*

Em Dezembro a Dr.^a Luísa Diogo levantou o seguinte problema:

- *Em Coimbra, os doentes metabólicos que por força da idade abandonam o Hospital Pediátrico e passam a ser seguidos no Serviço de Medicina Interna do Hospital da Universidade de Coimbra, perdem o direito às receitas dos produtos dietéticos, dado o referido hospital não ser considerado Centro de Tratamento.*

A mesma dificuldade está também a acontecer com o Hospital Maria Pia, pelo que enviamos ao Sr. Ministro da Saúde a seguinte exposição:

“O Despacho n.º 25 822/2005 publicado no D.R. II série em 15 de Dezembro de 2005 (pg. 17 443), define os Centros de Tratamento protocolados com o Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães e determina que estes são os únicos autorizados a prescrever os produtos dietéticos para o tratamento das Doenças Metabólicas rastreadas pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

Acontece que alguns dos doentes rastreados deixaram já de ser crianças e começam a abandonar os Serviços de Pediatria e a ser seguidos em Serviços de Medicina Interna para adultos.

Nos Hospitais de S. João e Santa Maria essa transferência não põe problemas porque tudo se passa dentro do mesmo hospital. Mas em Coimbra estes doentes passam do Hospital Pediátrico para os Hospitais da Universidade de Coimbra, onde estão a ser seguidos por médicos que não podem prescrever as receitas de produtos dietéticos.

Acresce que o Hospital de Crianças Maria Pia, outro Centro de Tratamento, foi recentemente integrado no Centro Hospitalar do Porto, juntamente com o Hospital de Santo António e a Maternidade Júlio Diniz.

Torna-se pois necessário alterar o n.º 2 do referido Despacho, substituindo a alínea *b) Hospital Maria Pia* por *b) Centro Hospitalar do Porto*, e acrescentando mais uma alínea, *j) Hospitais da Universidade de Coimbra*.

Dado os problemas que estas novas situações estão a provocar no contacto médico/doente, esperamos que as referidas alterações se possam processar o mais rapidamente possível.”

Consulta de Planeamento Familiar – Tem continuado a colaboração com a Dr.ª Ana Cunha que dirige esta consulta na Maternidade Júlio Diniz, tendo sido elaborados pela Doutora Carla Carmona relatórios individuais das adolescentes e adultas com fenilcetonúria enviadas este ano a esta consulta.

Para além da caracterização do tipo de hiperfenilalaninemia e do modo como foi gerida a dieta, foram dadas informações relativas ao nível de desenvolvimento cognitivo e sócio-emocional destas doentes, salientando-se em alguns casos a sua incapacidade para assumir de forma independente um método anticoncepcional eficaz.

Está neste momento a ser seguida nesta consulta a primeira gravidez duma doente com Fenilcetonúria detectada no rastreio.

Antes do início da gestação já tomava suplementos de ácido fólico, ferro e polivitamínicos. Em 2 de Julho tinha 8,0 mg/dl de fenilalanina sérica e engravidou em 29 de Agosto. Compareceu na primeira consulta pós gravidez em 24 de Setembro tendo então um valor de 6,0 mg/dl de fenilalanina.

De então para cá tem feito dois controles semanais, com valores oscilando entre os 1,5 e 2,0 mg/dl, e 3 picos de cerca de 6,0 mg/dl de fenilalanina.

De dois em dois meses tem feito um controle bioquímico alargado.

O feto às 12 semanas apresentava a translucência da nuca normal, às 24 semanas não registava qualquer anomalia no ecocardiograma, e às 31 semanas apresentava ecograficamente um perímetro craniano normal.

A pesar da dieta mais restritiva não ter sido iniciada no período pré gestacional todos os indicadores apontam para uma boa evolução. Assim o esperamos.

Na área das doenças crónicas rastreadas, a consulta de Psicologia do IGM, para lá da avaliação do desenvolvimento global, tem dado apoio familiar na gestão da doença, tais como:

- Atitudes a tomar face ao comportamento de não adesão, mobilização de apoios sociais e apoio às crianças.
- Incentivo e apoio à integração no ensino pré primário
- Informação dada aos professores sobre a doença e, caso necessário, o pedido de apoio pedagógico acrescido e colaboração na elaboração de currículos adaptados.
- Intervenção em situações indicadoras de qualquer perturbação no desenvolvimento global.

Os contactos com as escolas (directores de turma e/ou psicólogos escolares) é feito a pedido dos pais e com consentimento dos mesmos, sendo o objectivo o de otimizar a adaptação do aluno ao contexto escolar e sua vertente de aprendizagem e desenvolvimento sócio-afectivo.

Pela consulta de Psicologia foi elaborado o ficheiro "Hipotiroidismo Congénito", com a informação relativa a todos os casos desta doença com diagnóstico precoce ou tardio seguidos no Instituto de Genética até Dezembro de 2006.

A construção do ficheiro partiu da consulta das fichas do diagnóstico precoce, dos processos clínicos e dos dados da consulta de psicologia.

Dados constantes do ficheiro:

- N° do processo clínico do IGM
- Data de nascimento
- Data de início de tratamento
- Valores de T3, T4 e TSH neonatais
- Nível sócio cultural da família, partindo da profissão e nível de estudos dos pais

- Posição da criança na fratria e número de irmãos
- Valores de QD/QI globais aos 6, 9, 12, 18, 24 e 30 meses, e a partir daí anualmente até aos 10 anos
- Resultado do exame neurológico efectuado aos 6 anos
- Resultados escolares em termos de sucesso/insucesso.
- Intervenções terapêuticas e/ou psicopedagógicas efectuadas (terapia da fala, apoio do ensino especial ou outras).

RESULTADOS

5 – Resultados

Foram estudados 102.088 doentes com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

RN Estudados 2007

Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Aveiro	557	396	474	469	499	473	509	514	500	534	478	408	5.811
Beja	92	99	105	83	81	99	94	98	93	125	103	91	1.163
Braga	709	574	621	559	674	622	648	680	667	734	587	547	7.622
Bragança	68	67	69	61	62	61	78	81	64	86	68	60	825
Castelo Branco	123	115	97	126	100	105	121	109	112	117	119	88	1.332
Coimbra	389	300	405	364	394	345	403	399	365	418	392	348	4.522
Évora	123	88	117	102	104	102	125	146	95	135	124	97	1.358
Faro	415	335	403	351	398	390	426	442	460	468	403	343	4.834
Guarda	80	92	68	81	75	69	88	90	74	81	69	73	940
Leiria	384	300	329	331	310	341	352	384	341	388	345	285	4.090
Lisboa	2.233	1.904	2.134	2.021	2.263	2.079	2.309	2.266	2.186	2.419	2.211	1.941	25.966
Portalegre	80	60	78	58	72	69	63	79	72	86	72	52	841
Porto	1.659	1.331	1.466	1.346	1.664	1.506	1.620	1.678	1.543	1.833	1.510	1.375	18.531
R. A. da Madreia	266	201	262	220	223	191	227	210	199	262	206	184	2.651
R. A. dos Açores	258	214	227	200	227	237	248	251	215	237	238	192	2.744
Santarém	313	268	292	300	328	327	305	343	331	364	282	279	3.732
Setúbal	805	637	680	674	706	677	696	760	734	815	681	670	8.535
Viana do Castelo	196	157	181	131	180	159	187	226	181	199	173	157	2.127
Vila Real	130	96	119	125	139	122	112	141	124	151	130	101	1.490
Viseu	260	227	263	211	253	257	257	277	249	277	228	215	2.974
Total	9.140	7.461	8.390	7.813	8.752	8.231	8.868	9.174	8.605	9.729	8.419	7.506	102.088

Fig. 4

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

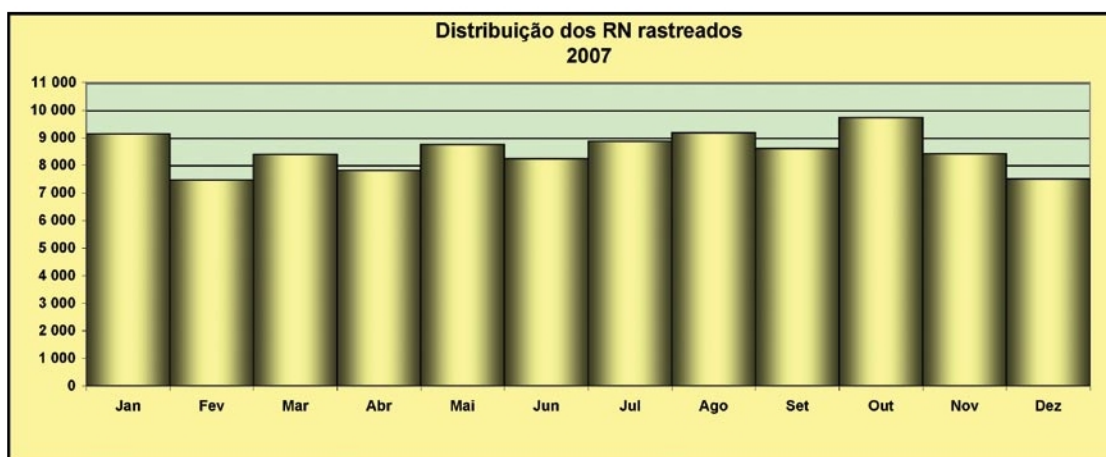


Fig. 5

Foram encontrados 34 casos de Hipotiroidismo Congénito e 32 de Doenças Hereditárias do Metabolismo, assim distribuídos por distritos e localidades:

Hipotiroidismo Congénito - 34

Porto	7
	Maia.....	1
	Paredes	1
	Leça da Palmeira	2
	Vila do Conde	1
	Meinedo	1
	Póvoa de Varzim	1
Évora	Vendas Novas	1
Setúbal	7
	Torre Marinha	1
	Charneca da Caparica	2
	Almada	1
	Corroios	2
	Setúbal	1
Portalegre	2
	Elvas	1
	Portalegre	1
Aveiro	3
	Cacia	1
	Pardelhó	1
	Mealhada	1

Lisboa	4
	Cacém	1
	Lisboa	3
Bragança	Carrazeda de Anciães....	1
Coimbra	2
	Maiorca	1
	Coimbra	1
Faro	Quarteira	1
Vila Real	Vila Real	1
Castelo Branco	Fundão	1
Évora	Évora	1
Leiria	Leiria	1
Braga	Cabeceiras de Basto	1
Viseu	Castro Daire	1

Doenças Hereditárias do Metabolismo – 32

Fenilcetonúria - 9

Santarém	Vila Nova da Barquinha ...	1
R. A. Madeira	Funchal	1
Braga	Guimarães	1
Portalegre	Fronteira	1
Viseu	Oliveira de Frades	1
Faro	2
	Albufeira	1
	Portimão	1
Porto	Marco de Canavezes	1
Santarém	Ferreira do Zêzere	1

Déf. MCAD – 10

Setúbal	3
	Lavradio	1
	Zambujal	1
	Setúbal	1
Beja	Moura	1
Aveiro	Aveiro	1

Évora	Évora	1
Faro	2
	Albufeira	1
	Lagos	1
Leiria	Telheiro	1
Braga	Braga	1

Déf. MAT – 4

Bragança	2
	Mirandela	1
	Cachão	1
Vila Real	2
	Valpaços	2

Leucinose – 1

Castelo Branco	Covilhã	1
-----------------------	---------------	---

CUD – 1

Santarém	Carvalhal	1
-----------------	-----------------	---

MMA – 2

Santarém	Ourém	1
Coimbra	Lorvão	1

PA – 1

Lisboa	Arroja	1
---------------	--------------	---

Déf. LCHAD – 1

Porto	Paredes	1
--------------	---------------	---

Tirosinemia Tipo I – 1

Viseu	Oliveira de Frades	1
--------------	--------------------------	---

Déf. 3-MCC – 2

Coimbra	Vila Nova de Poiares	1
Lisboa	Lisboa	1

De referir o caso dum recém nascido com um valor aumentado de propionil carnitina que posteriormente normalizou. A mãe durante a gravidez tinha uma anemia ferropénica que provocou este aumento.

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

Doença	N.º Casos	Local de tratamento					
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores	Outros
Hipotiroidismo Congénito	34	10	14	9	–	–	1
Doenças Hereditárias do Metabolismo	32	8	15	8	1	–	–
TOTAL	66	18	28	17	1	–	–
Hiperfenilalaninemia moderada	3						

Fig. 6

Os casos com Hiperfenilalaninemia moderada são referentes a recém nascidos que apresentavam ao rastreio valores de fenilalanina entre 2,5 e 6,0 mg/dl, com uma razão fenilalanina/tirosina > 1,5.

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

De notar que 6 dos déf. MCADs referidas foram diagnosticadas em crianças de etnia cigana. Um destes casos, de Coimbra, é o terceiro irmão com a mesma doença, tendo todos os diagnósticos sido feitos pelo rastreio.

O recém nascido com leucinose, da Covilhã, contactado com 8 dias de vida, estava em casa já com recusa alimentar e hipoglicemia.

Nos 4 casos de déf. MAT diagnosticados foi encontrada a mutação dominante, R264H, num caso transmitida pelo pai e em três pela mãe.

Um dos casos de déf. MCAD quando foi rastreado estava internado no Hospital de Santa Cruz em Lisboa, com um ventrículo único e em fase pré-operatória.

O diagnóstico foi feito a tempo de possibilitar a correcção da dieta e uma intervenção cirúrgica em melhores condições.

Um dos casos de Acidúria Metilmalónica por défice de metilmalonil CoA mutase, diz respeito a um bebé que ao segundo dia de vida já tinha sintomatologia clínica e tinha sido internado no Hospital de Leiria ainda sem diagnóstico.

Em relação aos casos de Hipotiroidismo Congénito há a referir um diagnóstico clínico feito ao 2º dia de vida no Hospital da Póvoa de Varzim. As fontanelas muito abertas e a marcada hipotonia neonatal alertaram para o problema, tendo iniciado o tratamento ao 3º dia de vida. O rastreio confirmou o diagnóstico, sendo o valor da TSH de 225,4 µU/ml.

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

Casos transitórios

Doença	Nº de casos
Hipotiroidismo	57
Hiperfenilalaninemia	3
Total	60

Fig. 7

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

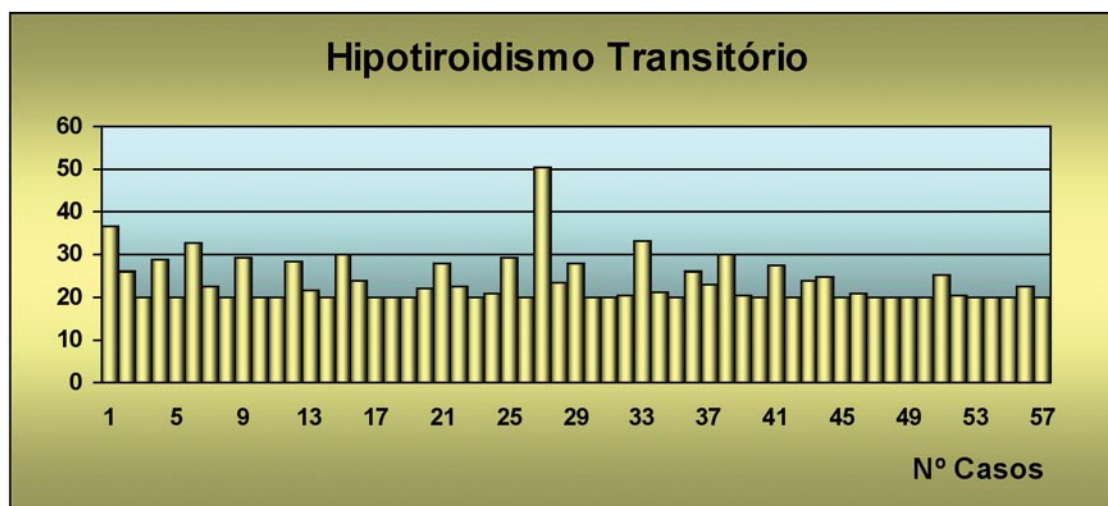


Fig. 8

De referir o caso nº 27, que tinha ao rastreio uma TSH de 50,5 µU/ml com a T4 de 4,7 µg/dl, tendo os valores normalizado ao fim de dois meses sem necessidade de tratamento.

Os três casos de hiperfenilalaninemia transitória (Fenilalaninemia > 1,5mg/dl com normalização posterior) estão referenciados na Fig. 9.

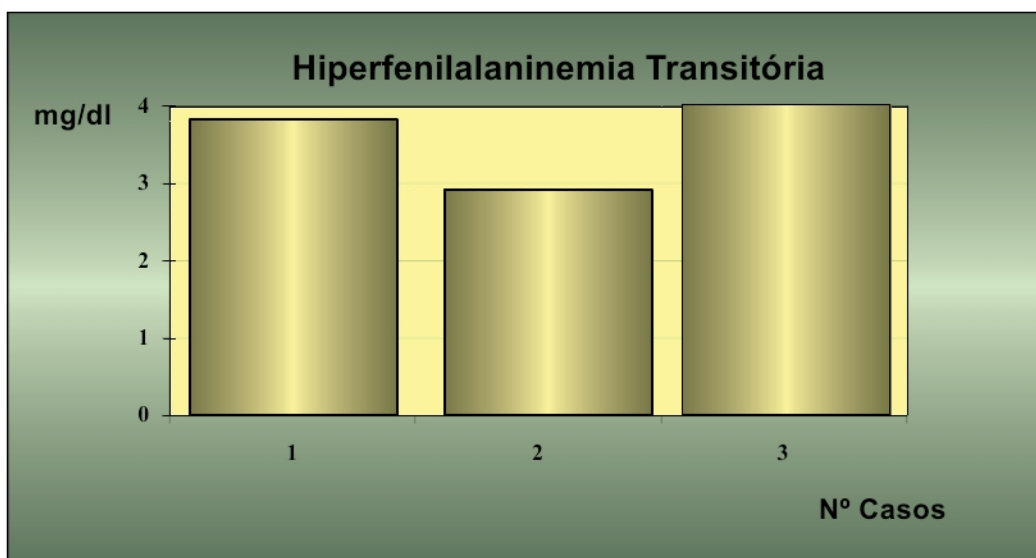


Fig. 9

Hipotiroidismo Congénito

Ao valores ao rastreio dos 34 casos detectados encontram-se registados no gráfico seguinte:

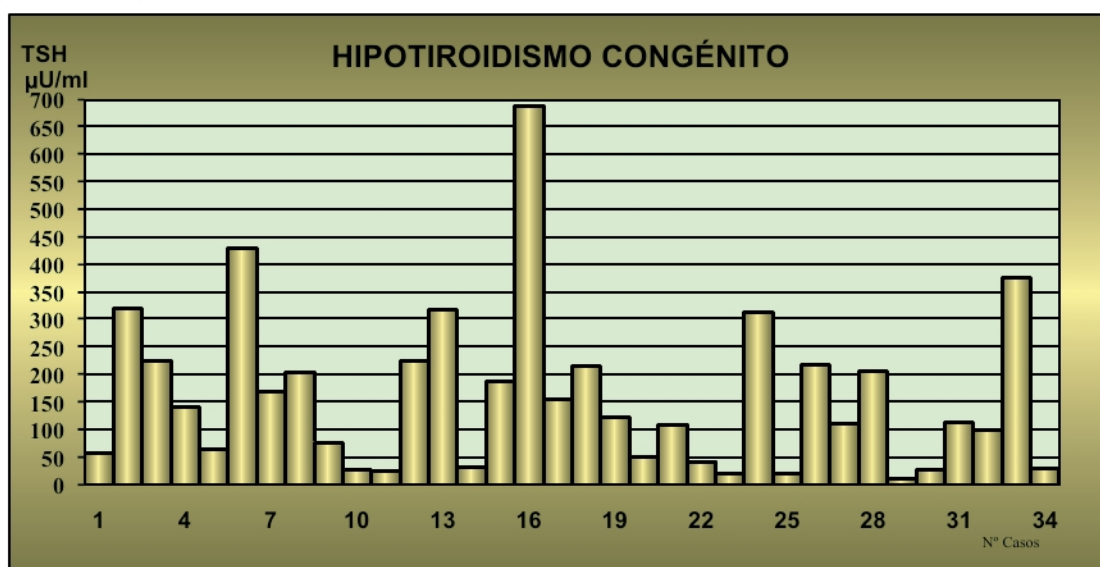


Fig. 10

Encontraram-se 8 casos com valores de TSH < 40 µU/ml, oscilando entre 12,5 e 31,3 µU/ml.

Como em todos os casos com valores de TSH entre 10 e 20 µU/ml doseamos a T4, é de referir um caso de Aveiro (nº 29), que apresentava ao rastreio um valor de TSH de 12,5 µU/ml, com uma T4 de 2,7 µg/dl. Dado o valor baixo da T4 repetiu a colheita 3 semanas depois, sendo então os valores de 14,2 e 2,4

respectivamente. Foi orientado para o Hospital Pediátrico de Coimbra onde se manteve em observação, tendo confirmado o diagnóstico e iniciado o tratamento dois meses depois.

Fenilcetonúria

Os Valores de Fenilalanina ao rastreio nos 9 casos detectados foram os seguintes:

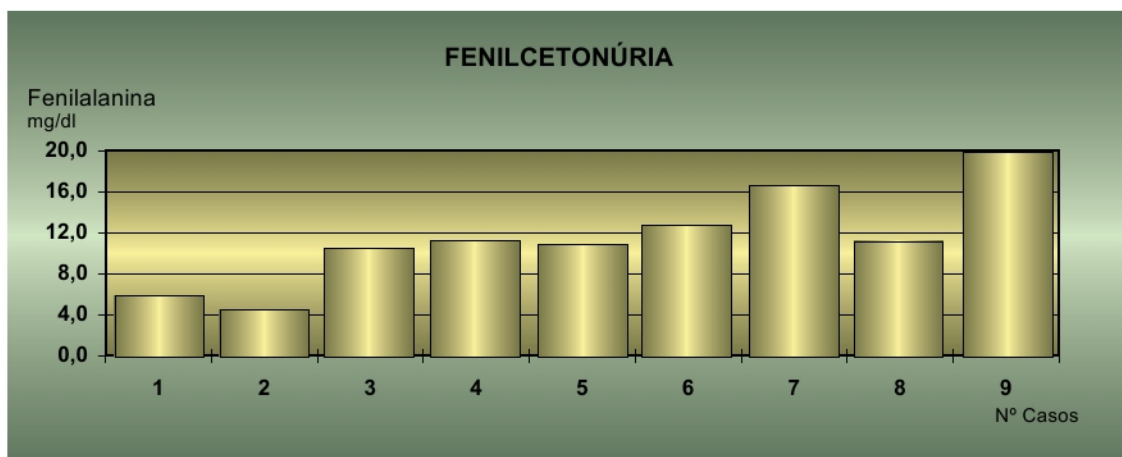


Fig. 11

O valor mais baixo encontrado foi o do caso nº 2, com uma Fenilalanina de 4,6 mg/dl

Trata-se de uma doente da Madeira que se manteve em observação até aos 10 meses de vida, altura em que o valor de fenilalanina atingiu os 6,6 mg/dl, iniciando então o tratamento.

Número total de análises efectuadas em 2007								
Meses	Repetições por							Total de Testes Efectuados
	Não Eluição	Sangue Insuficiente	Ficha em más condições	Valor alterado DHM	Valor alterado HC	Sem alimentação / Idade < 3 dias	Prematuridade	
Janeiro	4	92	14	15	8	4	34	18.676
Fevereiro	2	56	4	19	7	4	34	15.227
Março	2	84	24	26	9	10	26	17.184
Abril	2	88	12	28	5	2	38	15.993
Mai	0	36	28	19	12	2	24	17.836
Junho	2	24	18	16	16	8	38	16.773
Julho	4	28	24	24	6	4	46	18.066
Agosto	2	40	56	33	10	0	44	18.706
Setembro	4	24	20	17	7	4	40	17.516
Outubro	4	16	36	20	9	8	64	19.839
Novembro	4	40	32	32	3	2	64	17.206
Dezembro	4	76	24	37	5	12	54	15.400
Totais	34	604	292	286	97	60	506	208.422

Fig. 12

Acrescentou-se a este quadro uma coluna com o número de análises de confirmação efectuadas por prematuridade, dado ser actualmente sistemática a repetição do rastreio nestas situações.

As causas mais frequentes de repetição duma análise de rastreio estão representadas no gráfico seguinte:

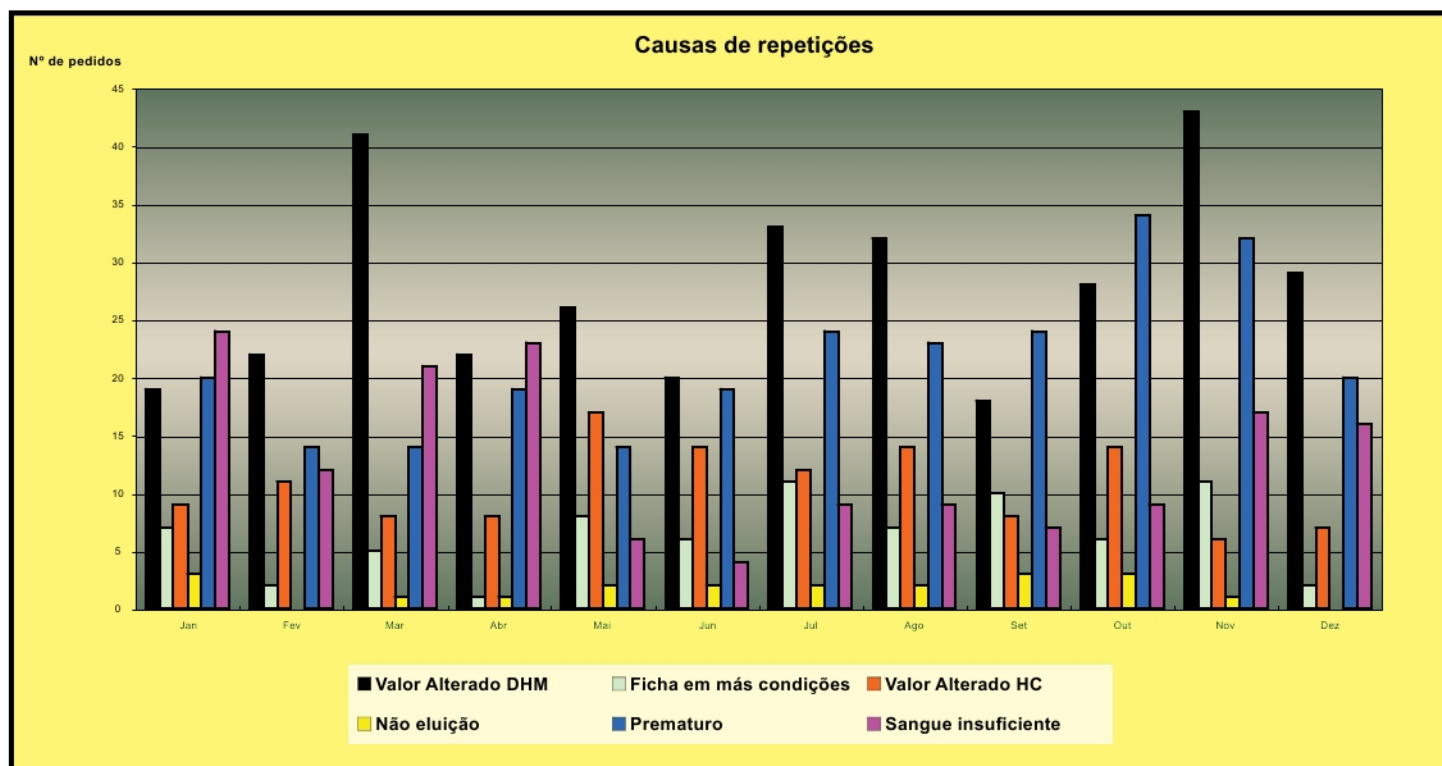


Fig. 13

Estadística de Repetições

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Viana do Castelo	3	2	66,7
Braga	85	83	97,6
Vila Real	11	11	100,0
Bragança	16	13	81,3
Porto	257	245	95,3
Aveiro	51	47	92,2
Viseu	23	22	95,7
Guarda	3	3	100,0
Coimbra	50	40	80,0
Açores	27	28	103,7
Madeira	35	29	82,9
Leiria	23	19	82,6
Setúbal	56	45	80,4
Lisboa	269	232	86,2
Castelo Branco	8	7	87,5
Santarém	29	28	96,6
Beja	20	19	95,0
Portalegre	6	5	83,3
Évora	29	25	86,2
Faro	42	37	88,1
Total	1043	940	90,1

Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Sangue insuficiente para doseamento	157	151	96,2
Valor Alterado DHM	333	286	85,9
Valor Alterado HC	128	97	75,8
Sem alimentação / Idade < 3 dias	37	30	81,1
Não Eluição	20	16	80,0
Ficha em más condições	76	74	97,4
Prematuro	257	253	98,4

Fig. 14

A análise destes dados é importante para podermos avaliar o porquê das repetições, quantos pedidos de repetição ficaram sem resposta, quais os distritos que respondem melhor a estes pedidos, etc.

Comparando com os valores do ano passado, salta à vista o aumento do número total de repetições pedidas, que passou de 510 para 1043.

Tal facto deve-se especialmente às repetições sistemáticas em caso de prematuridade do recém nascido e às indispensáveis confirmações dos valores medianamente alterados das Doenças Hereditárias do Metabolismo.

A percentagem de pedidos de repetição satisfeitos subiu ligeiramente do ano anterior para este, cifrando-se agora em 90,1%.

Ficaram sem resposta 103 pedidos de repetição (9,9%).

Prevalência em 2007

Recém Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
102.088	H.C.	34	1 / 3.002
102.088	PKU	9	1 / 11.343
102.088	Outras DHM	23	1 / 4.438

Fig. 15

CONCLUSÕES

6 – Conclusões

Os números globais do rastreio desde o seu início até ao fim de 2007 são os seguintes

Prevalência desde o início do rastreio até final de 2007

Recém Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
2.765.668	H.C.	880	1 / 3.142
2.797.913	PKU	257	1 / 10.886
243.747	Outras DHM	60	1 / 4.062

Fig. 16

A prevalência das diferentes Doenças Hereditárias do Metabolismo desde o início do rastreio até ao final de 2007 são as seguintes:

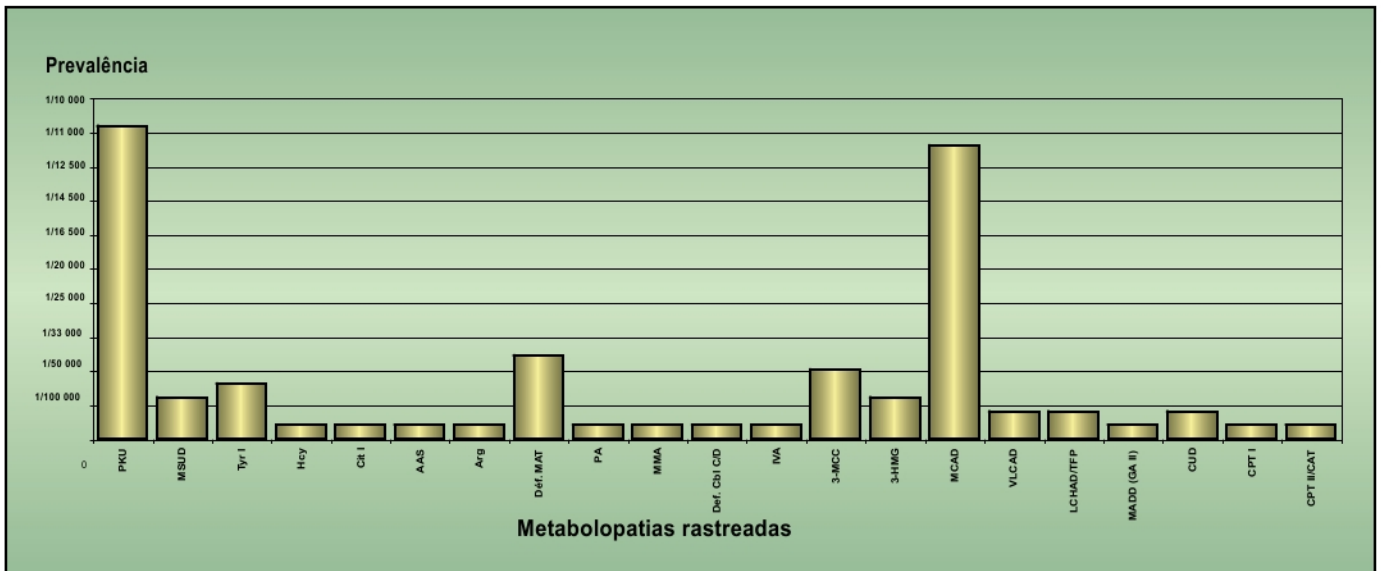


Fig. 17

Patologia	Prevalência
PKU	1/10.886
MSUD	1/81.249
Tyr I	1/60.937
Hcy	1/243.747
Cit I	1/243.747
AAS	1/243.747
Arg	1/243.747
Déf.MAT	1/70.830
PA	1/243.747
MMA	1/243.747
Def. Cbl C/D	1/243.747
IVA	1/243.747
3-MCC	1/48.739
3-HMG	1/81.249
MCAD	1/11.607
VLCAD	1/121.874
LCHAD/TFP	1/121.874
MADD (GA II)	1/243.747
CUD	1/121.874
CPT I	1/243.747
CPT II/CAT	1/243.747
Global	1/2.995

Fig. 18

Conforme já foi referido o ano passado, e especialmente no que diz respeito às doenças mais raras, não é possível atribuir grande fiabilidade a estes números, dado a casuística ser ainda muito pequena.

Porém, já é possível confirmar que a MCAD e a Fenilcetonúria têm em Portugal prevalências muito semelhantes, tendo-se mesmo encontrado este ano mais um caso de MCAD do que de PKU.

A prevalência de todas as doenças rastreadas no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (incluindo o Hipotiroidismo congénito), é actualmente de 1/1.534.

Estudamos este ano menos 3.034 recém nascidos do que no ano anterior. Consultando o gráfico que se segue, é fácil de constatar que, descontando os quatro primeiros anos do rastreio em que as taxas de cobertura ainda não eram representativas da natalidade efectiva, o número de recém nascidos estudados em 2007 é o mais baixo de sempre, o que não deixa de ser preocupante.

Preocupante também é o facto da curva dos três últimos anos ser nitidamente descendente, o que, dado o paralelismo actualmente existente entre o número de crianças rastreadas e o número total de recém nascidos, aponta para a continuação sustentada da baixa da natalidade.

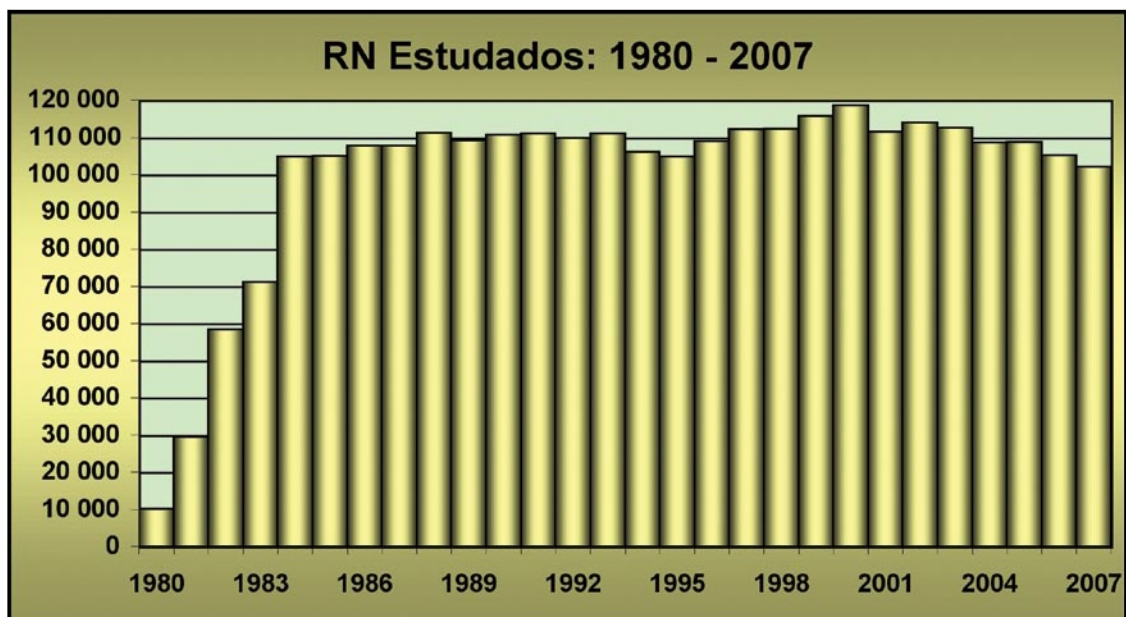


Fig. 19

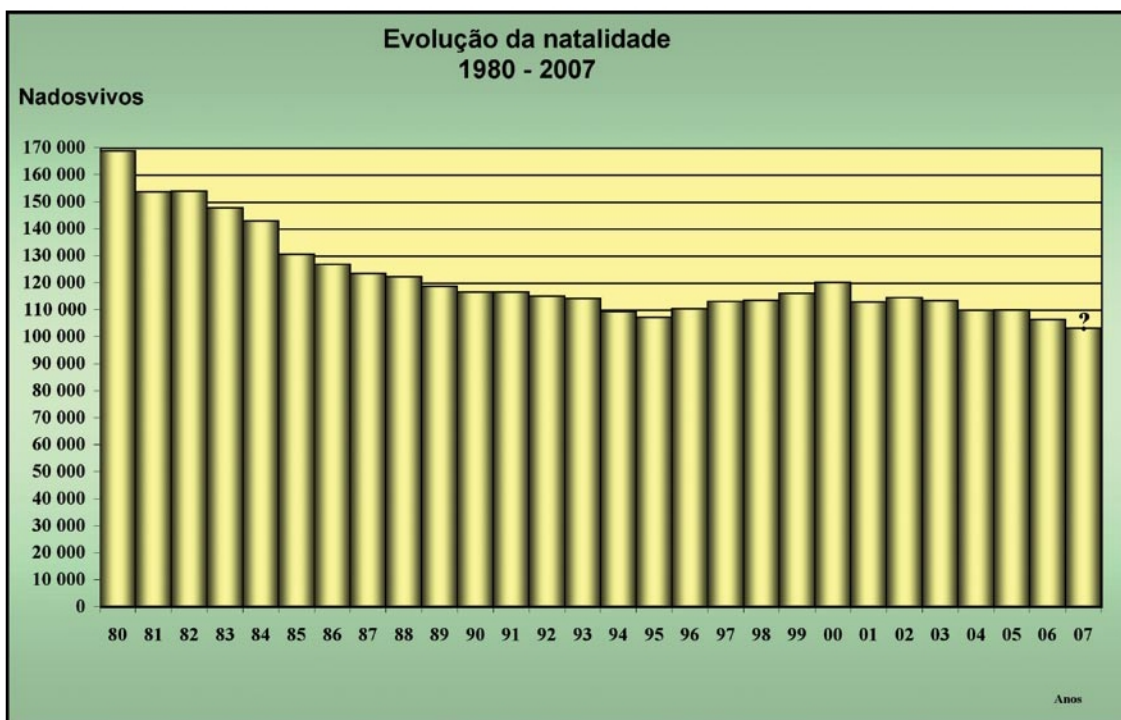


Fig. 20

O valor da natalidade aqui representado é apenas uma estimativa, só confirmável quando o Instituto Nacional de Estatística nos fornecer o número exacto de recém nascidos em 2007. A manter-se porém, como aliás é previsível, a nossa taxa de cobertura com números semelhantes aos dos anos anteriores, o erro desta estimativa será sempre inferior a 1%.

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, está representada nos anexos 2 e 3.

O cartaz a ser afixado em todos os Centros de Saúde que venham a aderir ao sistema de informação aos pais tal como preconizamos nas páginas 6 e 7, está representado no anexo 4.

NOTA FINAL

7 – Nota Final

Numa altura em que a organização do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce corre sérios riscos de vir a ser prejudicada, pensamos ser oportuno olhar para o nosso programa na perspectiva do contexto europeu em que está integrado.

Comparar a nossa organização com a de outros países não será muito fácil, dadas as suas especificidades e à forma como ao longo dos anos se foi adaptando ao sistema de saúde português. Basta pensar que em Portugal as colheitas de sangue para o rastreio se fazem maioritariamente nos Centros de Saúde e não nos Hospitais ou Maternidades como na maioria dos outros países europeus. Mas é sempre positivo analisar e comparar as estruturas e objectivos básicos dos programas de rastreio dos outros países e saber exactamente em que nível de qualidade e eficácia nos situamos.

Tanto quanto sabemos, na maioria dos países europeus o programa de rastreio é de âmbito nacional e dependente dos respectivos Ministérios da Saúde. Nos países regionalizados ou divididos em autonomias, existem direcções em cada região autónoma e uma federação que as reúne sob um comando único.

Dos 43 países com dados registados em publicações científicas, 11 já usam a tecnologia MS/MS para o rastreio das Doenças Hereditárias do metabolismo, dos quais 8, entre ao quais Portugal, rastreando já um leque alargado destas doenças.

Alguns destes países ainda não fazem uma cobertura total do seu território, principalmente pelos problemas logísticos que a existência de vários laboratórios envolvidos no rastreio por vezes coloca. A boa rentabilidade dum equipamento MS/MS exige um número mínimo de 60/70.000 amostras /ano, o que significa que muitos dos laboratórios envolvidos terão de ficar de fora e que algumas regiões autónomas terão de se unir para atingir o número de recém nascidos adequado.

A título de exemplo podemos referir que em França e na Itália há 22 laboratórios de rastreio, em Espanha 20, na Finlândia 40 e na Bélgica 6. Há mesmo países em que a direcção do programa estabelece convénios com laboratórios privados.

Estas situações dificultam logicamente a cobertura simultânea de todas as regiões dum país quando surge uma nova tecnologia de rastreio como o MS/MS.

Basta referir que os cinco países que já a utilizam e que só têm um laboratório de rastreio (Áustria, Dinamarca, Portugal, Suécia e Suíça), têm já a cobertura total dos respectivos territórios perfeitamente organizada.

Dos países que utilizam vários laboratórios (Alemanha, Bélgica, Espanha, Holanda, Inglaterra e Polónia), só a Alemanha, a Holanda e a Inglaterra o conseguiram.

Os sete países europeus que têm o rastreio centralizado num só laboratório processam os seguintes números de amostras/ano:

Portugal (112.000), Suécia (101.450), Áustria (77.180), Suíça (71.450), Dinamarca (66.657), Irlanda (62.000) e Noruega (56.846).

Nos países que utilizam mais de um laboratório, o maior de todos é o Heidelberg, na Alemanha, que processa 60.427 amostras/ano.

Portugal dispõe portanto do maior laboratório de rastreios da Europa.

Assim, e mesmo sendo Portugal a nível europeu um país de média dimensão, o facto de dispor de um só laboratório de rastreios, perfeitamente equipado e com excelentes técnicos, dá-lhe a grande vantagem de poder pôr à disposição de todo o país qualquer nova tecnologia que surja, logicamente depois de todos os estudos necessários para o efeito.

Como já referimos no início deste relatório, os dois parâmetros mais significativos para avaliar a eficácia dum programa de rastreio são a taxa de cobertura e o tempo médio de início do tratamento. Rastrear todos os recém nascidos e tratar os doentes o mais precocemente possível são as principais metas a cumprir por um bom programa deste tipo.

Em 2004 a taxa de cobertura dos diversos programas de rastreio oscilava entre os 95 e os 100% entre os países mais avançados do ocidente, com números muito mais baixos nos países do leste. Em Portugal era então de 99,3, sendo actualmente de 99,6%.

Em relação ao segundo parâmetro não dispomos actualmente de dados publicados para todos os países, mas sabemos que Portugal com a média de 10,4 dias para início do tratamento dos doentes rastreados, está seguramente entre os seis ou sete países mais avançados da Europa.

É pela manutenção do nosso Programa de Diagnóstico Precoce no excelente lugar que actualmente ocupa no contexto europeu que nos batemos, e é evidente que não poderemos aceitar alterações que venham a afectar a sua qualidade e eficácia.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

Rui Vaz Osório

Estes dados foram retirados das seguintes publicações:

“Neonatal Screening in Europe; the situation in 2004”

J. Inherit. Metab. Dis. (2007) 30:430-438

J. Gerard Loeber

“Expanded newborn screening in Europe 2007”

J. Inherit. Metab. Dis. (2007) 30:439-444

O. A. Bodamer, G. F. Hoffmann, M. Lindner

**PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS DA EQUIPA**

PUBLICAÇÕES 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 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 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 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, 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 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

- *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, 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 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”
 Nutricias, 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 newborn 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

- *L.Vilarinho, A.Queirós, P.Leandro, I.Tavares de Almeida, I.Rivera*
“Fenilcetonúria Revisitada”
 Arq. Med. 2006;20(5-6):161-72

- *P.Garcia, E.Martins, L.Diogo, H.Rocha, A.Marcão, E,Gaspar, M.Almeida, C.Vaz, I.Soaes, C.Barbot, L.Vilarinho*
“Outcome of three cases of untreated maternal glutaric aciduria type I”
 Eur. J. Pediatr. 2007:Jul 28

- *J.Rocha, L.Vilarinho, A.Cabral, R.Vaz Osório, M. Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional de Fenilcetonúria”
 Acta. Pediatr. Port. 2007;38(1):44-54

- *J.Rocha, E.Martins, A.Cabral, M.Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional da leucinose”
Acta. Pediatr. Port. 2007;38(3):120-8

- *J.Rocha, A.Cabral, M.Almeida*
“Consenso para o tratamento nutricional da acidúria glutárica tipo I”
Acta. Pediatr. Port. 2007;38(5):215-22

ANEXOS

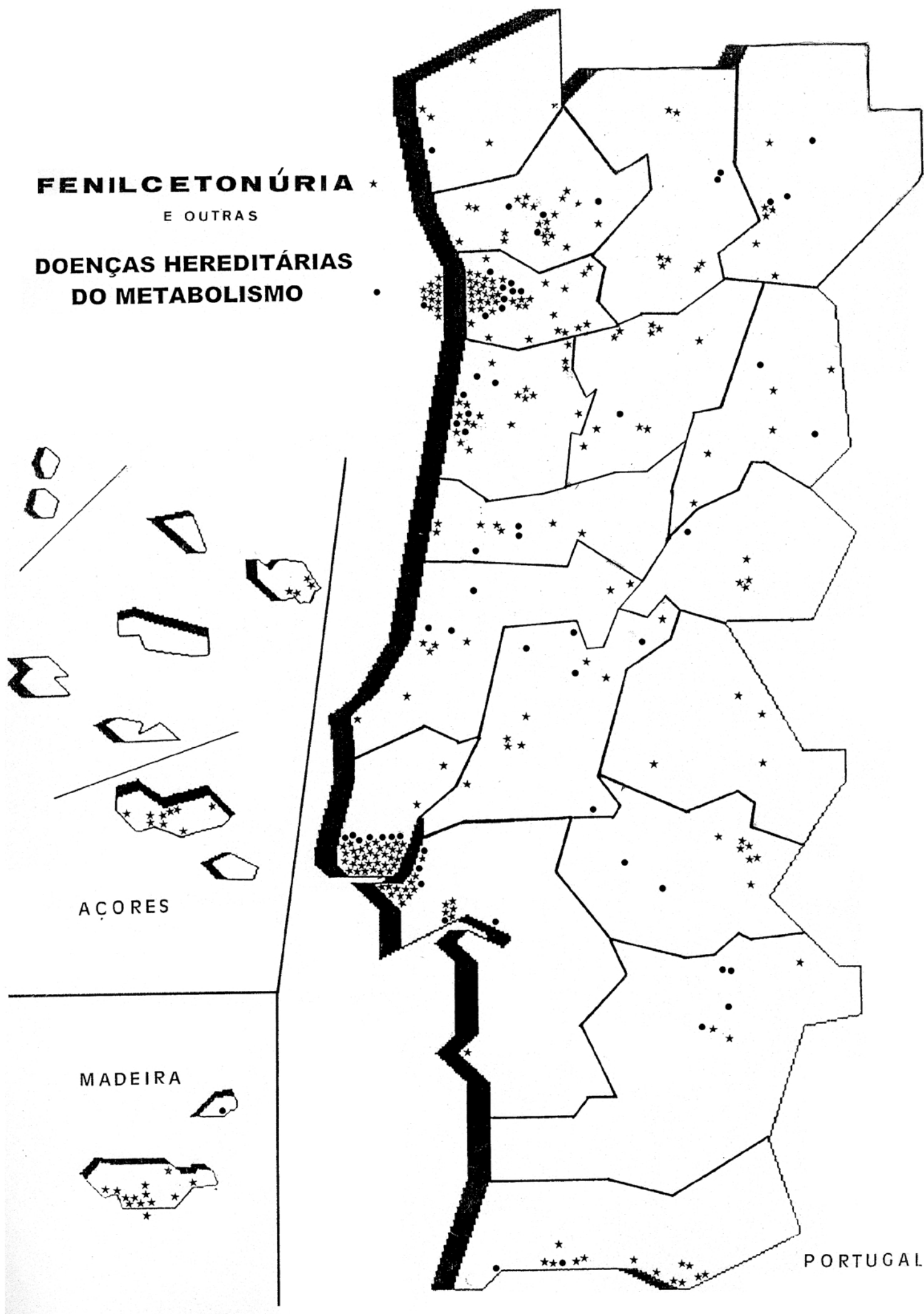
Taxa de Cobertura desde o início do rastreo

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
2006	99,6

FENILCETONÚRIA *

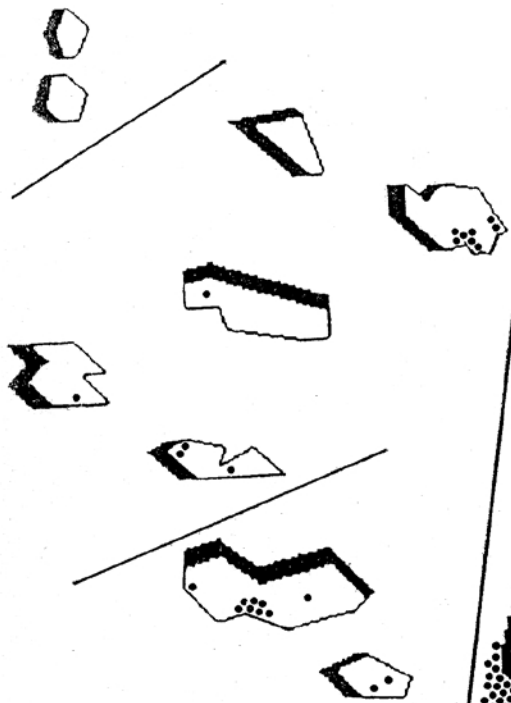
E OUTRAS

DOENÇAS HEREDITÁRIAS DO METABOLISMO



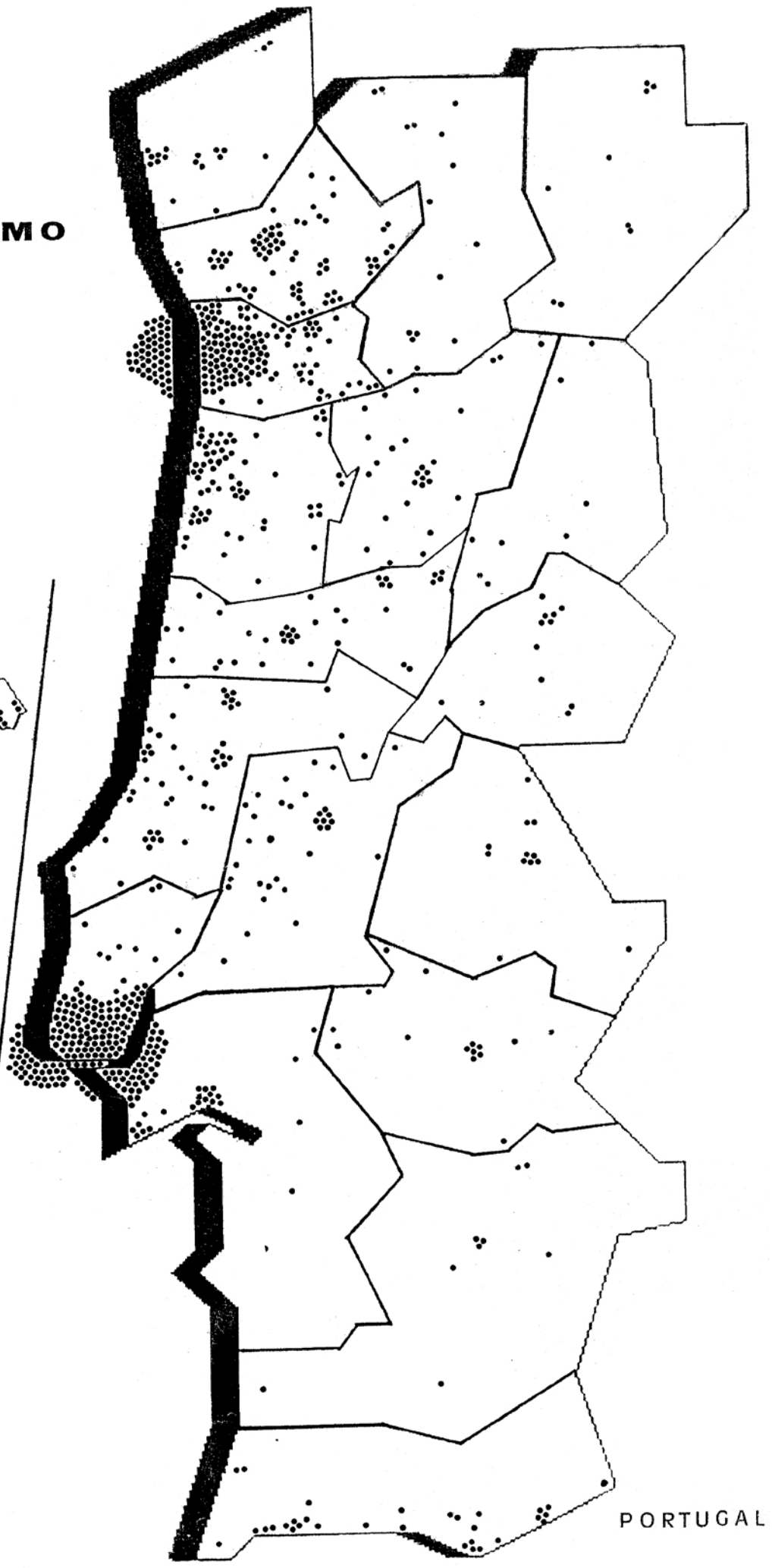
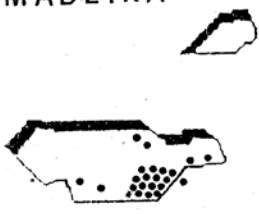
PORTUGAL

HIPOTIROIDISMO



ACORES

MADEIRA



PORTUGAL

o teste do pezinho na internet



Sabia que
agora pode
ver na internet se a
ficha com o sangue do
seu filho já chegou
ao Centro de
Genética Médica
e se os resultados
do rastreio
estão normais



.....➔ **Mesmo que não tenha
internet em casa?**

Apresente no Centro de Saúde
o talão que lhe entregaram
na altura da colheita,
e aí será ajudado a saber
o que pretende

Para os Pais
NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO
Para saber o resultado do teste do seu filho ou confirmar a recepção da ficha,
consulte na Internet: www.diagnosticoprecoce.org e digite este número.



COMISSÃO NACIONAL PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE

