

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



## Centro de Diagnóstico Pré-Natal



Unidade de Reprodução Medicamente Assistida

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 1993

*PROGRAMA NACIONAL DE  
DIAGNÓSTICO PRECOCE*

## **RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS EM 1993**

### **PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE**

<b>1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA.....</b>	<b>6</b>
<b>2 - COMISSÃO NACIONAL.....</b>	<b>15</b>
<b>3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES.....</b>	<b>18</b>
<b>4 - RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>5 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>43</b>

### **CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL**

<b>1 - INTRODUÇÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL.....</b>	<b>70</b>
<b>3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO.....</b>	<b>80</b>
<b>5 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>84</b>

### **UNIDADE DE REPRODUÇÃO MÉDICAMENTE ASSISTIDA... 88**

## **INTRODUÇÃO**

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce tem como principal objectivo a pesquisa sistemática de doenças genéticas no recém-nascido, visando a obtenção dum diagnóstico que possibilite a instituição dum tratamento eficaz e em tempo útil.

Trata-se pois dum programa de medicina tipicamente preventiva, e as doenças a incluir deverão à partida obedecer a critérios bem definidos: frequência elevada, garantia de eficácia no tratamento e relação custos/benefícios aceitável em termos de saúde pública.

A fenilcetonúria e o hipotiroidismo congénito respondem positivamente a todos estes quesitos estando o seu rastreio institucionalizado no nosso País desde 1979/80.

O papel dum Centro Nacional de Rastreios não se esgota contudo nestes objectivos.

Há que estudar outras doenças, determinar a sua frequência, estabelecer limites de interesse, ensaiar novas tecnologias, organizar e aperfeiçoar os programas de assistência aos doentes, etc.

Nesta perspectiva, desenvolvemos nestes últimos anos programas piloto para rastreio da hiperplasia congénita das suprarenais, fibrose quística do pâncreas e deficiência em biotinidase.

Lançamos as bases para a criação do Centro de Audiofonologia do Norte, visando o rastreio da deficiência auditiva nos primeiros meses de vida da criança.

Melhoramos a organização do rastreio a nível nacional, o que possibilitou a diminuição do tempo médio de início do tratamento de 28 para 16 dias.

Criamos uma "Escola de Cozinha" e publicamos um livro de receitas para as mães das crianças fenilcetonúricas.

Em termos de cooperação internacional, Portugal tem hoje assento na "European Society for PKU", colaborando activamente com outros países europeus no domínio do desenvolvimento científico e na troca de tecnologia e informações sobre os diferentes programas de rastreio.

Com base num protocolo de colaboração estabelecido com a República de S. Tomé e Príncipe, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, a partir de 1993, passou a abranger também aquele País.

A partir de 1994 vamos dar a nossa colaboração ao Estado Brasileiro de S. Paulo, procedendo ao estudo das mutações dos doentes fenilcetonúricos aí diagnosticados.

Quinze anos depois dum início titubeante e recheado de incertezas, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce está portanto firmemente implantado em todo o país, e pode orgulhar-se de ter recuperado para uma vida normal e saudável, mais de 400 crianças afectadas por hipotiroidismo congénito e fenilcetonúria.

## *1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA*

## 1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

O Congresso anual da "European Society for PKU", realizou-se este ano em Torremolinos, Espanha, de 28 a 31 de Outubro.

As nossas experiências anteriores (Bélgica e Polónia), tinham demonstrado o interesse extraordinário que este tipo de reuniões representava para os pais e doentes fenilcetonúricos, dado o ambiente de troca de ideias e informações que habitualmente se cria entre os participantes dos diferentes países.

A localização do Congresso, os preços acessíveis conseguidos pela organização, e a existência de tradução simultânea em Português, eram condições que, em conjunto, dificilmente se reuniriam nos próximos anos, pelo que decidimos arcar com a responsabilidade de levar a Torremolinos gratuitamente, todos os pais e crianças fenilcetonúricas portuguesas que assim o desejassem (**Anexo 1**).

Saímos do Porto em autocarro especial no dia 27, e passando por Lisboa e Algarve levamos ao Congresso cerca de 30 pais, alguns com os seus filhos fenilcetonúricos, bem como 6 técnicos (médicos, nutricionista, etc.) ligados ao diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria.

Foi uma experiência extraordinariamente gratificante, e na reunião de trabalho efectuada no último dia do Congresso, foi patente o entusiasmo dos pais, não só por terem visto fenilcetonúricos adultos, (um já médico), a presidirem a mesas de trabalho, como por verificarem que a organização de que dispõem em Portugal, não é de forma alguma inferior à da maioria dos países europeus.

Ficou também claro para todos os pais, que havia todo o interesse em avançar rapidamente com a criação da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria (APOFEN).

Nessa mesma reunião de trabalho foram aprovados os estatutos, escolhida uma Comissão Instaladora e angariados os primeiros sócios.

A escritura notarial da Associação foi efectuada no Porto no dia 22 de Dezembro de 1993, estando já marcada para 19 de Fevereiro de 1994 a Assembleia Geral para eleição dos primeiros corpos gerentes.

Dados os múltiplos problemas de ordem médica, social e económica que estes doentes têm de enfrentar durante toda a vida, basicamente motivados pela dieta restritiva a que são obrigados, espera-se que a nova Associação venha a desempenhar um papel muito importante no apoio ao seu normal desenvolvimento.

Mais apoios económicos para os produtos dietéticos, divulgação de produtos e de novas receitas, organização de campos de férias, colóquios para adolescentes, etc., são algumas das iniciativas que nos parecem mais importantes e que estão já integradas no espírito desta Associação.

Pensamos também que seria importante admitir desde já a possibilidade da APOFEN poder abranger no futuro todas as outras doenças metabólicas, com características médicas muito diferentes, mas com grandes semelhanças nas necessidades básicas de tratamento, à base de produtos hipoproteicos ou deficientes em determinados aminoácidos.

Os pais e amigos destas crianças terão futuramente muito a dizer sobre todas estas hipóteses e sugestões.

- Estiveram presentes nesse Congresso os Drs. Vaz Osório, Laura Vilarinho, Carla Carmona, Manuela Almeida e Jorge Marques do IGM bem como o Dr. Aguinaldo Cabral do Hospital Santa Maria.

- Em Junho, contactamos com o Dr. Álvares de Carvalho, da RTP, no sentido de se proceder à emissão dum novo "spot" alusivo ao programa de rastreio. Apesar de todo o interesse manifestado, não foi possível iniciar essa emissão em 1993.

- Em Novembro, recebemos uma carta do Dr. Popescu Antónia, da Roménia, solicitando o nosso apoio às crianças fenilcetonúricas daquele país, em termos de alimentos dietéticos pobres em fenilalanina (**Anexo 2**).

Dentro das nossas possibilidades, procuraremos corresponder a este pedido (**Anexo 3**).

- Em reunião efectuada com a Dr<sup>a</sup> Alice Albino, médica, portuguesa cooperante em S. Tomé e Príncipe, ficaram definidos os moldes em que se iria desenvolver a extensão do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce àquele País.

A colheita de sangue e envio das fichas começaram a processar-se em Abril, e em Outubro iniciou-se a distribuição de novos cartazes, feitos expressamente para o efeito.

Esses cartazes foram distribuídos simultaneamente em Portugal e S. Tomé e Príncipe, por todos os Hospitais, Maternidades e Centros de Saúde.

- Continuou a manter-se a população informada da existência do rastreio através de entrevistas nos jornais, programas de TV, etc..

Fizeram-se ainda autocolantes com o emblema do rastreio, que têm sido amplamente difundidos, fundamentalmente através de correspondência.

- Dando continuidade ao programa científico e de divulgação que vimos cumprindo anualmente, quer a nível interno quer fora do país, durante o ano de 1993 foram efectuadas as seguintes palestras:

- Na Escola Nacional de Saúde Pública, e no âmbito da disciplina de Técnica e Administração de Saúde Pública

Lisboa, 4 de Fevereiro

**"Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Situação actual e perspectivas futuras".**

Dr. Vaz Osório

- No Instituto Silva Monteiro  
Vizela, 19 de Maio  
**"Programa Nacional de Diagnóstico Precoce"**  
Dr. Vaz Osório
  
- No "Encontro Nacional de Fibrose Quística"  
Maia, 5 de Junho  
O Dr. Vaz Osório apresentou a situação actual do rastreio piloto em desenvolvimento no Distrito do Porto.
  
- No "International Neonatal Screening Symposium"  
Lille, 13 a 17 de Setembro  
Mesa redonda - Dr. Vaz Osório (moderador)
  
- No "Curso Superior de Ciências da Nutrição"  
Universidade do Porto, 31 de Maio  
**"Experiência no tratamento dietético de crianças com fenilcetonúria"**  
Drª Manuela Almeida
  
- Nas "Reuniões Científicas do IGM",  
Porto, 20 de Janeiro  
**"PKU Clássica: Avaliação dos resultados terapêuticos em Portugal".**  
Dr. Jorge Marques
  
- 17 de Maio  
**"Ecografia da tiroide. Do normal ao patológico"**  
Drª Carmen Borges
  
- 16 de Junho  
**"Metodologias presentemente utilizadas no Diagnóstico Precoce"**  
Drª Laura Vilarinho

- No "I Encontro de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade"  
Coimbra, 15 de Janeiro  
**"A cintigrafia com Tecnesium no diagnóstico do Hipotiroidismo Congénito diagnosticado por rastreio"**.  
Oom P, Rodrigues L, Salomão R, Madeira M, Santos I.
  
- No "III Encontro de Endocrinologia Pediátrica" da Secção de Endocrinologia Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria.  
Lisboa, 20 de Novembro  
**"Hipotiroidismo Congénito - 10 anos de Rastreio - Experiência da Zona Sul"**.  
Oom P, Rodrigues L, Madeira M, Salomão R, Santos I.
  
- Na reunião da "Consulta de Endocrinologia Pediátrica e Unidade de Desenvolvimento", Serviço de Pediatria, Hospital Santa Maria.  
**"Hipotiroidismo Congénito - 10 anos de Rastreio. O Desenvolvimento Psicomotor. Experiência da Zona Sul"**.  
Oom P.

**Trabalhos publicados:**

**"PKU in Portugal: Evaluation of therapeutic results"**.

J. Marques, Manuela Almeida e Carla Carmona.

Intern. Ped. 1993, 8 (1), 138-139.

**"Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach"**.

R. Vaz Osório, L. Vilarinho, C. Carmona e M. Almeida

Develop. Brain Disf., 1993,6, 78-82.

**"Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 newborns studied"**.

R. Vaz Osório e L. Vilarinho

Bull. ESPKU, 1993 (6<sup>th</sup> ed.), 6

**"Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas . 27 anos de experiência do Serviço de Pediatria do H. Santa Maria".**

Aguinaldo Cabral, Regina Portela, Teresa Tasso, Filomena Eusébio, M. Celeste Fernandes, I. Tavares Almeida, Carlos Silveira.

Rev. Port. Pediatr. 1993, 24, 55-59.

**Trabalhos apresentados em Congressos:**

**"Magnetic Resonance Imaging in Portuguese PKU Patients".**

L. Vilarinho, J. Marques, M. Almeida e Neuroradiologistas do S.M.I.C.

Poster apresentado no "2<sup>nd</sup> International Workshop on Phenylketonuria"

Troina (Itália), 11 a 13 de Novembro.

**"Controle de qualidade em Análises de Aminácidos, Ácidos Orgânicos e Rastreio Neonatal".**

Poster apresentado por Laura Vilarinho e Maria Luis Cardoso.

Symposium "11 anos de controle de qualidade em Química clínica".

Lisboa, Instituto Ricardo Jorge, 15-16 de Fevereiro.

**"Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: A Pilot Study in Porto - Portugal"**

Laura Vilarinho, H. Rocha e R. Vaz Osório

**"Neonatal Screening for Biotinidase Deficiency in Portugal"**

L. Vilarinho, J. Marques e R. Vaz Osório

**"Which is the importance of the distance in evaluation PKU children ?"**

J. Marques, C. Carmona e M. Almeida.

Posters apresentados no "9<sup>th</sup> International Neonatal Screening Symposium".

Lille, 13 a 17 de Setembro

**"A 6 month child with PKU and type IV Hyperlipoproteinemia".**

J. Marques, Ana Fortuna e M. Almeida

Poster apresentado no "Fourth Annual Miami Children's Hospital Research"

Miami, 6 a 8 de Dezembro

- A Dr<sup>a</sup> Laura Vilarinho participou como bolsista do laboratório Pharmacia na Reunião sobre "Quality Assurance in Neonatal Screening" em Hardelot (França) de 11 a 13 de Setembro.

- A Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Luis Cardoso efectuou um trabalho de sequenciação do gene da fenilalanina hidroxilase, no Hospital Necker-Enfants Malades em Paris, como bolsista do INSERM.

Este trabalho vem no seguimento do estudo já iniciado há algum tempo sobre as mutações da PAH nos doentes fenilcetonúricos portugueses, como resultado da boa colaboração existente entre o IGM e o Hospital Necker.

Na sequência deste trabalho, foi descoberta uma nova mutação, publicada no "PAH Gene Mutation Analysis Consortium" em Dezembro último (**Anexo 4**).

- Na Faculdade de Farmácia de Lisboa as Dr<sup>as</sup> Paula Leandro e Isabel Rivera têm efectuado um estudo sobre as mutações da PAH nos doentes da Região Sul do País.

Aparentemente e dentre as mutações encontradas, a mais frequente será a V-388M.

Está programado para 1994 o desenvolvimento dum estudo colaborativo a nível nacional sobre este tema.

- O Instituto de Genética Médica colaborou com a "European Society PKU" na elaboração dum questionário sobre os diferentes Centros Europeus de Fenilcetonúria, que possibilitou a obtenção de dados globais sobre o seu funcionamento, número de doentes existentes, técnicas de rastreio utilizadas, metodologia de tratamento etc. (**Anexo 5**).

Em 80 milhões de recém-nascidos europeus, desde o início dos vários programas de rastreio, foram já detectados 7.120 casos de fenilcetonúria, com uma incidência de 1/11.400.

- O clássico teste de Guthrie, técnica microbiológica utilizada para o rastreio da fenilcetonúria até final de 1992, foi substituída por um teste fluorométrico da Labsystems.

### **Novos Rastreios:**

#### **Fibrose Quística do Pâncreas**

Estudaram-se cerca de 40.000 recém-nascidos no Distrito do Porto, e após esta já razoável casuística mantemos a opinião expressa no relatório anterior:

A elevada taxa de falsos positivos, a rara confirmação pelo teste do suor dos casos dados laboratorialmente como suspeitos, e muito especialmente, a angustia que esta situação causa frequentemente aos pais, levaram-nos a suspender este rastreio no Distrito do Porto, em princípio durante um ano.

Teremos assim tempo de verificar se surgem suspeitas clínicas em casos já anteriormente rastreados, quais os benefícios reais duma terapêutica precocemente instituída, etc.

Em 1994 o rastreio piloto continuará porém a processar-se em menor escala, passando do Distrito do Porto para o Distrito de Coimbra, tendo-se estabelecido com essa finalidade um protocolo de colaboração com o Hospital Pediátrico de Coimbra.

## 2 - COMISSÃO NACIONAL

## 2- COMISSÃO NACIONAL

A reunião anual dos grupos de trabalho de Lisboa, Porto e Coimbra que actualmente colaboram no rastreio e tratamento da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito, efectuou-se em Lisboa, no Serviço de Pediatria do Hospital St<sup>a</sup> Maria, no dia 13 de Janeiro de 1994.

- Procedeu-se em primeiro lugar à confirmação de todos os casos detectados durante o ano de 1993, discussão dos doentes em estudo, apreciação da evolução do tratamento, etc.

- O Dr. Vaz Osório referiu o êxito que constituiu a deslocação dos pais e dos doentes fenilcetonúricos ao Congresso da Sociedade Europeia PKU, bem como da recente criação da APOFEN.

- Discutiu-se a dificuldade de pôr em execução as directrizes do Comité Científico da referida Sociedade, no que diz respeito ao limite de 6 mg/dl de fenilalanina no sangue, durante toda a vida.

Vão de qualquer modo ser feitos todos os esforços nesse sentido.

- O Dr. Vaz Osório referiu que tinha já sido entregue ao Secretário de Estado da Saúde o pedido de participação em 100 ou 50% numa série de produtos dietéticos que a Comissão Nacional entendia necessários para o tratamento das doenças metabólicas mais frequentes (**Anexo 6**).

Dada a mudança verificada na equipa do Ministério da Saúde decidiu-se insistir nesse pedido, sugerindo o Dr. Aguinaldo Cabral que se acrescentassem mais 2 produtos:

80056 (Mead Johnson) - 100%  
Moducal (Mead Johnson) - 50%

- Foi discutida ainda a possibilidade de estender a todos os alimentos hipoproteicos à venda nas Farmácias um regime de comparticipação semelhante ao que vigora no Instituto de Genética em relação aos produtos dietéticos para os fenilcetonúricos.

- O Dr. Aguiñaldo Cabral comunicou que, para melhor resolver situações de eventual baixa de tirosina em doentes fenilcetonúricos, tinha mandado fazer cápsulas doseadas a 100 mg com aquele aminoácido, e que estão desde já à disposição de todos os doentes que delas necessitem.

- Comunicou ainda que a doente PKU mais antiga no nosso País, hoje já com 28 anos, reiniciou a dieta restrita com vista a uma futura gravidez.

Trata-se do primeiro caso português duma gravidez numa mulher fenilcetonúrica com controle de valores sanguíneos de fenilalanina, pelo que todos aguardamos com muito interesse e alguma preocupação a evolução e resultados desta primeira experiência.

- Ficou estabelecido entre a Dr<sup>a</sup> Laura Vilarinho e a Prof<sup>a</sup>. Isabel Almeida o estabelecimento de uma maior colaboração no estudo das mutações da fenilcetonúria dos doentes portugueses, visando a possibilidade de publicação dum trabalho conjunto que englobasse os doentes das Regiões Norte e Sul do País.

- Os Drs. Pires Soares, Simões de Moura e Isaura Santos, decidiram também avançar com um projecto para estudo conjunto de todos os casos de hipotiroidismo congénito já diagnosticados em Portugal pelo programa de rastreio.

- Acordaram também em continuar o estudo da etiologia do hipotiroidismo congénito em todos os casos detectados, associando a ecografia após rastreio, com a cintigrafia aos 3/4 anos de idade, dados os bons resultados até agora obtidos com esta metodologia.

### *3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES*

### 3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

A assistência aos doentes rastreados tem continuado a ser feita no Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, e no Instituto de Genética Médica, no Porto, para os casos de hipotiroidismo congénito e fenilcetonúria, e no Hospital Pediátrico de Coimbra, unicamente para os casos de hipotiroidismo congénito.

Em relação à fenilcetonúria, dada a necessidade dum apoio laboratorial especializado e duma equipa multidisciplinar com experiência nesta doença, não foi ainda possível descentralizar este esquema assistencial.

Em relação ao hipotiroidismo congénito, porém, o problema é completamente diferente. Embora a grande maioria dos doentes recorra a estes centros de tratamento, alguns são assistidos nas consultas hospitalares da área das suas residências, e outros, muito raramente, recorrem à medicina privada.

Consideramos contudo que há sempre vantagem em concentrar os doentes em centros de tratamento especializados, não só pelos benefícios resultantes da experiência acumulada, como pela possibilidade de desenvolver estudos comparativos sobre técnicas de diagnóstico, resultados terapêuticos, desenvolvimento psico-motor, etc., estudos esses de que estas crianças são as mais directas beneficiárias.

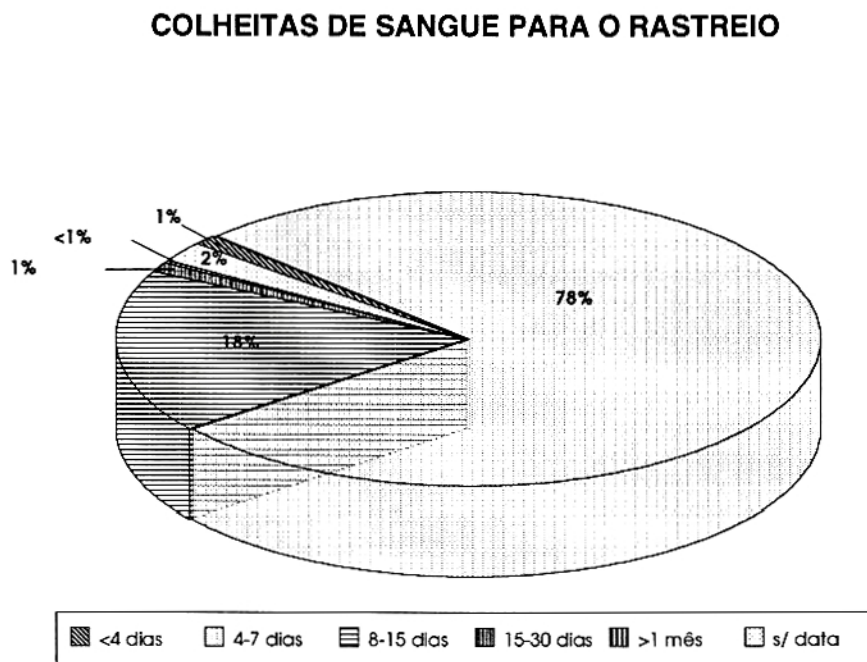
- Um dos problemas que mais nos vem preocupando é o do tempo de início do tratamento.

No sentido de melhorar a nossa eficiência neste sector temos adoptado nestes últimos anos uma série de medidas, entre as quais destacamos:

- Antecipar a data de colheita para o período compreendido entre o 4º e o 7º dia de vida.

- Solicitar a todos os Centros de Saúde do País, o envio mais precoce das fichas, se possível através do correio azul (**Anexo 7**).

Em relação ao primeiro ponto, verifica-se que 78% das colheitas já são efectuadas dentro das datas pretendidas (**Fig.1**).



**Fig. 1**

Analisando estes dados a nível regional encontram-se porém diferenças significativas nos vários sistemas de trabalho (**Fig.2**).

### COLHEITAS DE SANGUE PARA O RASTREIO

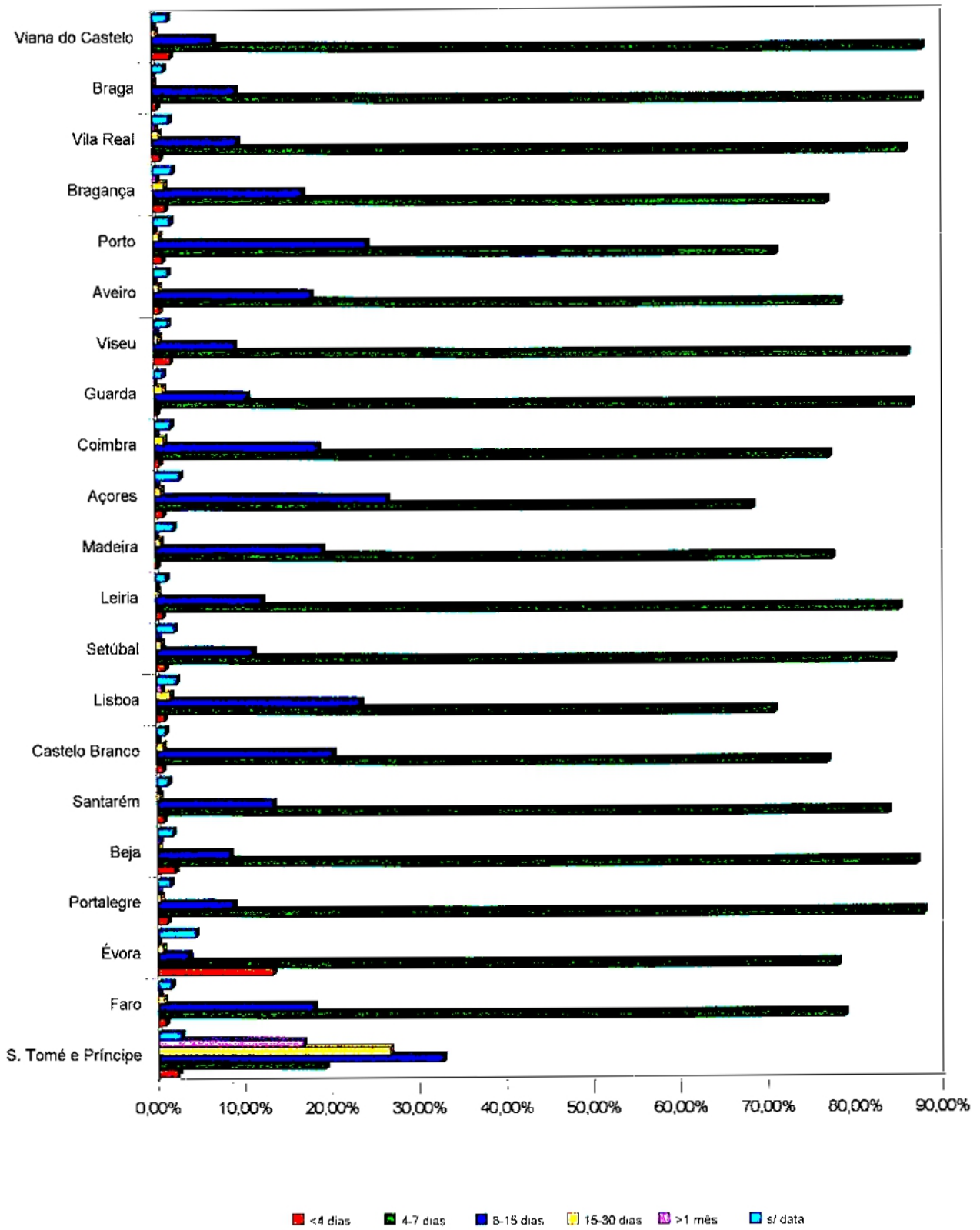


Fig. 2

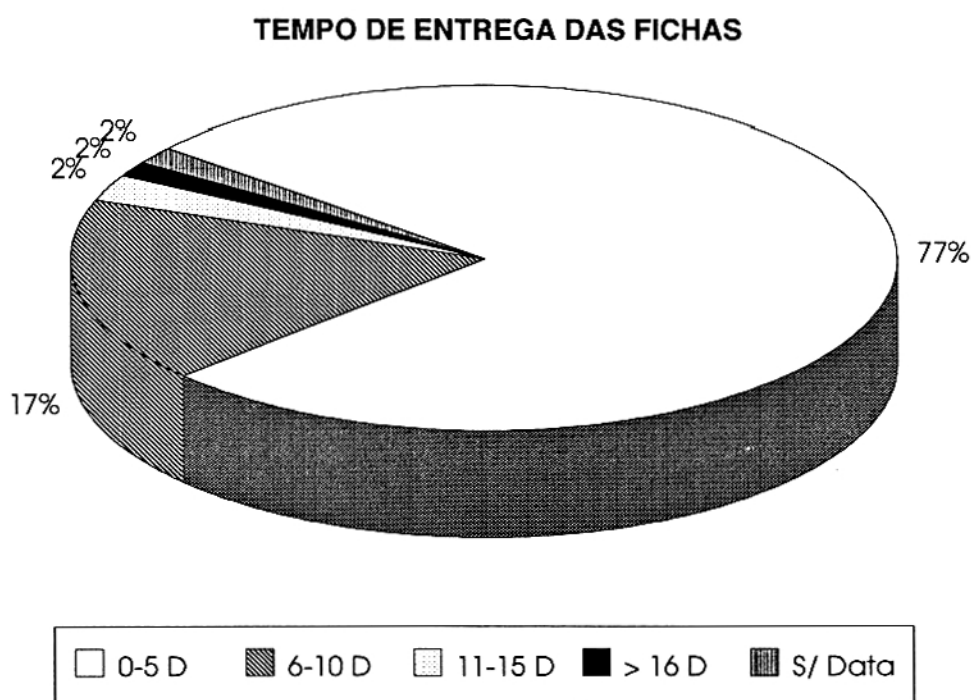
Os Distritos em que a data óptima é mais frequentemente respeitada são os de Viana do Castelo, Braga e Portalegre.

Pelo contrário, nos Distritos do Porto, Lisboa e na Região Autónoma dos Açores, são mais frequentes os atrasos, com muitas colheitas a serem processadas depois do 7º dia.

No Distrito de Évora as colheitas são frequentemente feitas na Maternidade antes da alta, logo antes do 4º dia.

Na República de S. Tomé e Príncipe, a organização está a dar os seus primeiros passos, pelo que não surpreende a grande dispersão verificada nas datas de colheita.

No que diz respeito à rapidez de envio das fichas, a situação actual está expressa na **Fig. 3**.



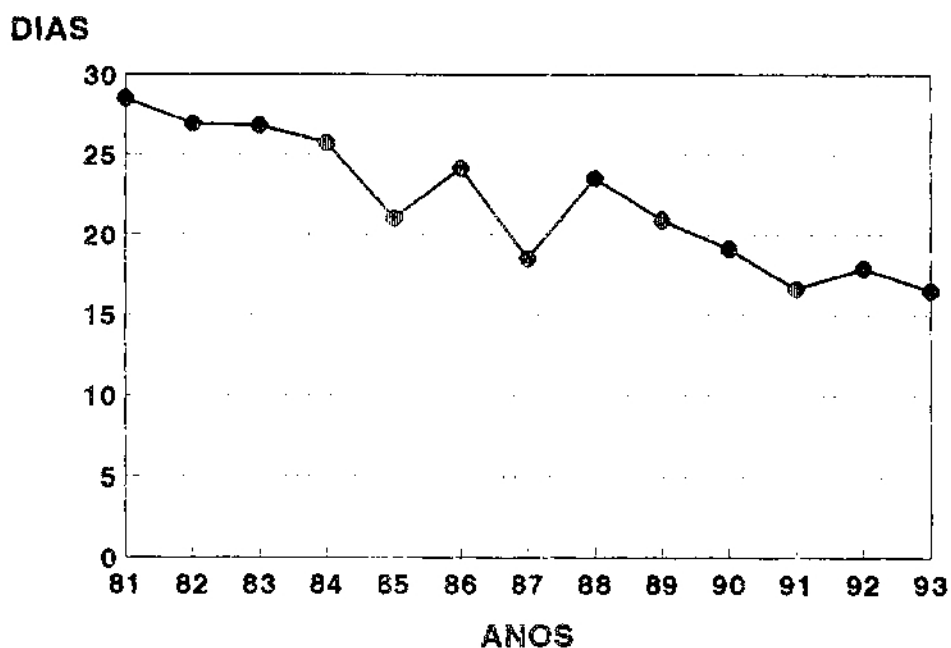
**Fig. 3**

Como se verifica, 77% das fichas são actualmente entregues no Instituto de Genética Médica nos primeiros 5 dias a seguir à colheita.

O nosso objectivo é conseguir que nos próximos anos isso venha a acontecer com pelo menos 90% das fichas.

De qualquer modo, os resultados deste esforço de organização já se reflectem no tempo médio de início do tratamento, que neste último ano foi reduzido de 17,9 para 16,5 dias (*Fig. 4*).

## MÉDIA DE INÍCIO DE TRATAMENTO



*Fig. 4*

A nossa meta continua a ser a de estabilizar estes valores entre os 14 e os 15 dias de vida.

- O Dr. Aguinaldo Cabral enviou uma carta aos adolescentes fenilcetonúricos do Sul do País (*Anexo 8*), comunicando as conclusões do Congresso de Torremolinos e convocando-os para uma reunião de trabalho sobre o esquema de dieta proposto.

- A Dr<sup>a</sup> Manuela Almeida, do IGM, comunicou igualmente a todos os pais da Região Norte estas novas determinações continuando com eles os trabalhos práticos na "Escola de Cozinha" e experimentando novas receitas para futura publicação.

A experiência nos dirá se uma dieta tão restritiva será passível de concretização, especialmente nos doentes adolescentes ou já adultos.

- Tem continuado o estudo dos doentes com hipotiroidismo congénito, com o objectivo de estabelecer um diagnóstico etiológico correcto, utilizando em conjunto as técnicas de ecografia e cintigrafia pelo tecnésium.

Os casos até agora estudados apresentam os seguintes resultados:

	Hipoplasia	Ectopia	Agenesia	Hiperplasia	Tiróide com dimensões e localização normais
Porto	7	76	21	11	5
Lisboa	2	21	23	-	6
Coimbra	12			4	-
Total	162			15	11

**Fig.5**

- Na Consulta de Metabolismo, e em colaboração com o Serviço Médico de Imagem Computorizada (SMIC), iniciou-se o estudo da ressonância magnética cerebral em crianças e adultos com fenilcetonúria, tendo já sido efectuados 18 exames.

Durante o ano de 1994, iremos continuar este trabalho tentando estabelecer a sua importância na avaliação das lesões de desmielinização, bem como a relação entre as alterações encontradas e o desenvolvimento psico-motor da criança.

## 4 - RESULTADOS

#### 4 - RESULTADOS

Foram estudados 111.917 recém-nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicados:

RECÉM-NASCIDOS ESTUDADOS													
MESES/DISTRITOS													
DISTRITO	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	TOTAL
Viana do Castelo	197	181	209	211	225	240	182	221	207	204	197	178	2452
Braga	913	798	979	913	921	913	994	892	923	893	891	908	10938
Vila Real	156	152	202	214	185	201	197	167	186	171	168	158	2157
Bragança	122	87	111	103	100	108	95	108	92	98	99	111	1234
Porto	1857	1608	1952	1716	1798	1778	1898	1937	1883	1770	1755	1780	21732
Aveiro	605	557	646	599	671	664	636	684	586	587	607	596	7438
Viseu	336	271	350	347	380	316	382	332	354	355	285	318	4026
Guarda	115	110	121	132	106	105	117	134	115	123	122	98	1398
Coimbra	396	346	410	402	384	367	380	435	406	382	406	388	4702
Açores	345	251	321	321	309	277	325	295	308	347	321	288	3708
Madeira	375	251	313	282	277	288	285	298	306	272	309	273	3529
Leiria	332	307	358	384	375	432	401	396	396	369	357	337	4444
Setúbal	649	536	611	580	562	616	684	611	631	594	575	596	7245
Lisboa	1914	1692	1996	1857	1874	1904	2026	1906	1958	1859	1913	1894	22793
Castelo Branco	131	127	143	133	141	157	133	138	139	140	137	110	1629
Santarém	326	266	351	296	355	310	312	352	354	300	328	285	3835
Beja	112	103	116	104	122	98	110	106	103	124	105	89	1292
Portalegre	73	71	71	84	63	97	87	71	76	73	81	78	925
Evora	96	178	140	154	151	127	199	129	163	160	121	145	1763
Faro	319	268	317	335	283	362	328	341	329	312	299	270	3763
Outros	3	1	4	68	150	96	148	77	168	3	195	1	914
<b>TOTAL</b>	<b>9372</b>	<b>8161</b>	<b>9721</b>	<b>9235</b>	<b>9432</b>	<b>9456</b>	<b>9919</b>	<b>9630</b>	<b>9683</b>	<b>9136</b>	<b>9271</b>	<b>8901</b>	<b>111917</b>

Fig. 6

Deste total, 111.003 nasceram no Continente e nas Regiões Autónomas da Madeira e Açores.

Os 914 referidos na rúbrica "outros" são recém-nascidos de Macau, Cabo Verde e S. Tomé e Príncipe, estando a sua distribuição esquematizada no quadro seguinte:

MES	F/N	CABO VERDE	MACAU	S.TOMÉ E PRINCIPE
Janeiro	3	1	2	
Fevereiro	1		1	
Março	4		4	
Abril	68		2	66
Maio	150		4	146
Junho	96		2	94
Julho	148		4	144
Agosto	77			77
Setembro	168		6	162
Outubro	3		3	0
Novembro	195		4	191
Dezembro	1		1	
<b>TOTAIS</b>	<b>914</b>	<b>1</b>	<b>33</b>	<b>880</b>

Fig. 7

Neste grupo, não foi detectado nenhum caso de fenilcetonúria ou hipotiroidismo congénito.

O número de recém-nascidos estudados ao longo do ano, revela diferenças pouco significativas quando analisadas mês a mês (Fig. 8).

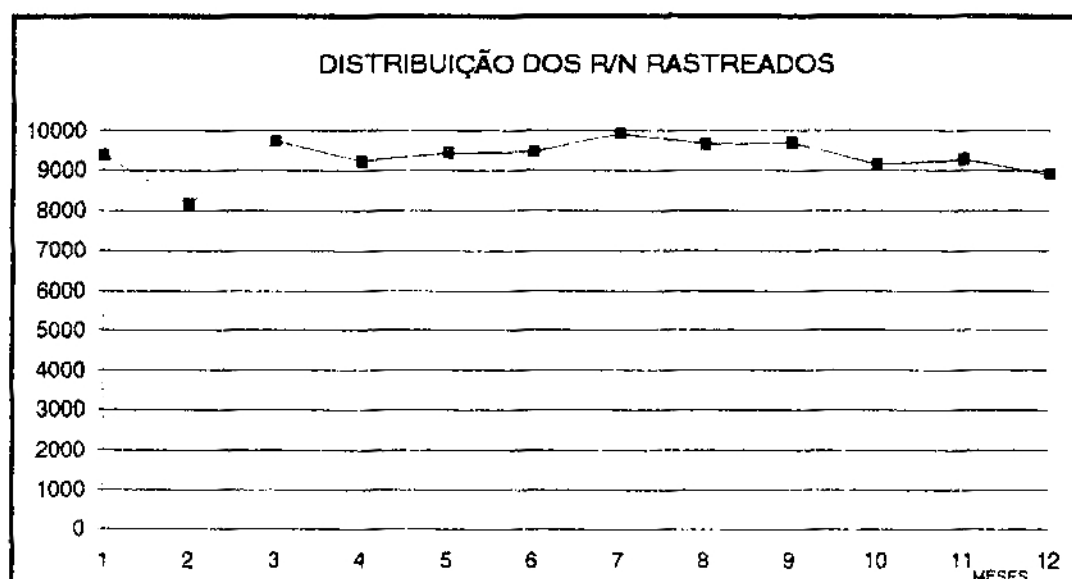


Fig. 8

Como habitualmente os valores mais baixos são encontrados nos meses de Fevereiro e Dezembro.

Foram detectados 36 casos de hipotiroidismo congénito e 8 de fenilcetonúria, com a seguinte distribuição a nível distrital:

**Hipotiroidismo Congénito**

DISTRITO DE SANTARÉM 3

Ourém 1

Rio Maior 1

Alcanede 1

DISTRITO DE COIMBRA 3

Pampilhosa da Serra 1

Soure 1

Coimbra 1

DISTRITO DE VIANA 2

Cardielos 1

Ponte do Lima 1

DISTRITO DE VISEU 2

Stª Cruz da Trapa 1

Gumirães 1

DISTRITO DE BRAGA 3

Palmeira 1

Vizela 1

Braga 1

DISTRITO DE CASTELO BRANCO 3

Proença-a-Nova 1

Covilhã 1

Teixoso 1

R. A. DOS AÇORES 2

Angra do Heroísmo 1

S. Sebastião - Terceira 1

DISTRITO DO PORTO 4

Lordelo 1

Porto 1

Gaia 1

Maia 1

DISTRITO DE LEIRIA 1

Pombal 1

DISTRITO DE LISBOA 7

Lisboa 4

Amadora 1

Loures 1

Sacavém 1

DISTRITO DE AVEIRO 1

Arouca 1

DISTRITO DE PORTALEGRE 1

Sousel 1

DISTRITO DE BEJA 1

Moura 1

DISTRITO DE VILA REAL 2

Vila Marim 1

Boticas 1

DISTRITO DE SETÚBAL 1

Barreiro 1

**Fenilcetonúria**

DISTRITO DE ÉVORA 1

Borba 1

DISTRITO DE BEJA 1

Beja 1

DISTRITO DO PORTO 2

Castelo da Maia 1

Avintes 1

DISTRITO DE PORTALEGRE 1

Portalegre 1

DISTRITO DE BRAGANÇA 1

Mirandela 1

DISTRITO DE LISBOA	1
Cacém	1
DISTRITO DE FARO	1
Ferreiras	1

Os doentes rastreados encontram-se todos em tratamento no centro especializado de sua escolha, normalmente o mais próximo da sua residência.

DISCRIMINAÇÃO DOS CASOS DETECTADOS

ANO: 1993

DOENÇA	N. CASOS	LOCAL DE TRATAMENTO				
		PORTO	LISBOA	COIMBRA	MADEIRA	AÇORES
HIPOTIROIDISMO CONGENITO	36	14	13	7	0	2
FENILCETONURIA	8	3	5	0	0	0
HIPERFENILALANI- NEMIA MALIGNA	0	0	0	0	0	0
TOTAL	44	17	18	7	0	2
HIPERFENILALANI- NEMIA MODERADA	2					

**Fig. 9**

Os 2 casos de hiperfenilalaninemia moderada encontram-se sob vigilância mas sem tratamento, visto apresentarem valores de fenilalanina sanguínea inferiores a 6 mg/dl.

Um dos casos de fenilcetonúria rastreados durante este ano, só iniciou o tratamento aos 10 meses de idade, por falha de informação aos pais.

Como o valor ao rastreio não era muito elevado (10 mg/dl), o aviso não foi feito pelo telefone como habitualmente, e só no fim do ano, ao fazer a revisão de todos os casos, descobrimos que não tinha sido enviada a segunda amostra.

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

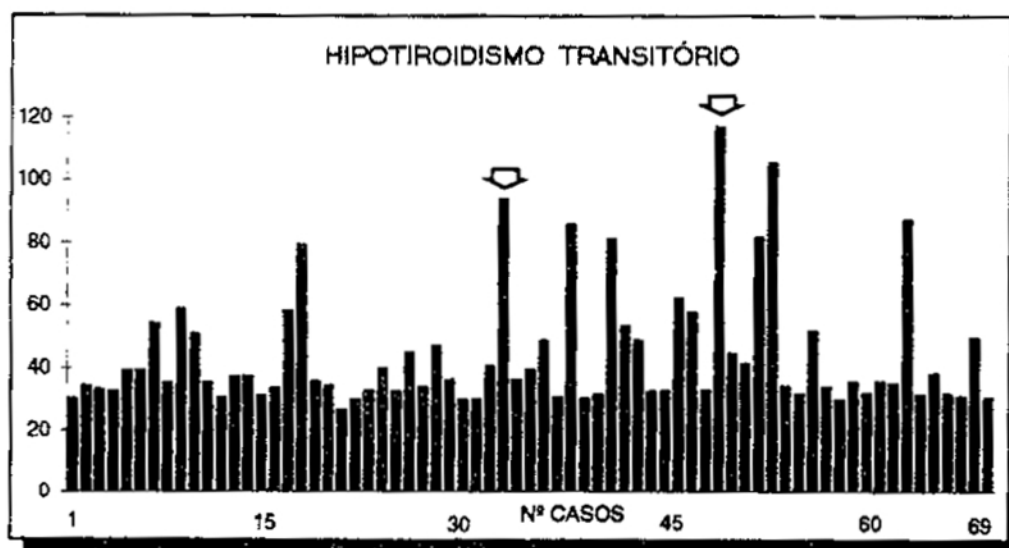
CASOS TRANSITÓRIOS

DOENÇA	N. CASOS
HIPOTIROIDISMO	69
HIPERFENILALANINEMIA	4
TOTAL	73

**Fig. 10**

Estão incluídos nesta classificação todos os casos que, tendo atingido ao rastreio o valor de chamada, apresentavam já valores normais aquando da execução da 2ª colheita.

- Dos 69 casos com hipotiroidismo transitório, a grande maioria diz respeito a partos prematuros, com recém-nascidos que ao nascer apresentavam valores de TSH oscilando entre 30 e 100  $\mu$ U/ml (**Fig. 11**).



*Fig. 11*

Num destes casos (Nº 53) o valor da TSH atingiu o valor de 105,4  $\mu\text{U/ml}$ . Tratava-se duma segunda gémea, prematura, de 27 semanas, internada nos Cuidados Intensivos da Neonatologia do Hospital de Stº António, no Porto.

Há ainda dois casos de recém-nascidos de termo que merecem uma referência especial, e se encontram devidamente assinalados no gráfico acima referido.

O primeiro (Nº 33) é de Bragança, estava internado no H. de S. João com uma hérnia diafragmática, e apresentava ao rastreio um TSH de 99,0  $\mu\text{U/ml}$  com um T4 de 1,5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . Iniciou a terapêutica com tiroxina, mas uma semana depois apresentava os seguintes valores: TSH - 5,1 e T4 - 21,0. Suspendeu de imediato o tratamento, continuando com valores normais nos exames subsequentes.

O segundo caso (Nº 49) refere-se a um bebé de Ribeira Grande, Ponta Delgada, que apresentava ao nascer um TSH de 116,9  $\mu$ U/ml e um T4 de 1,7  $\mu$ g/100 ml. Uma semana após o início do tratamento apresentava os seguintes valores: TSH - 1,0 e T4 - 7,5.

Face a esta situação, suspendeu de imediato a tiroxina, tendo-se mantido com valores normais nos exames seguintes.

Se no primeiro caso a situação cirúrgica ainda pode de algum modo explicar a situação, o segundo não tem para nós qualquer explicação conhecida. Pode sempre pôr-se a hipótese de contaminação materna por produtos iodados, mas não é habitual nestas situações o aparecimento de valores tão elevados de TSH e tão baixos de T4.

Em todos os casos acima referidos, os valores de TSH e T4 normalizaram na 2ª colheita.

Em relação ao hipotiroidismo congénito, há a referir o aparecimento de 7 casos com valores de TSH ao rastreio,  $<100 \mu$ U/ml dos quais 2 com valores inferiores a 50 (**Fig.12**).

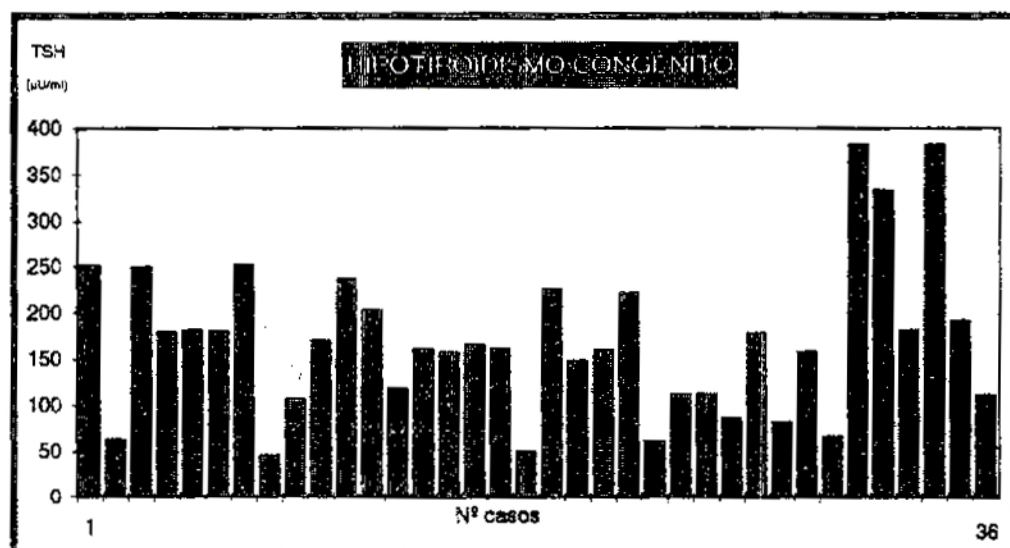
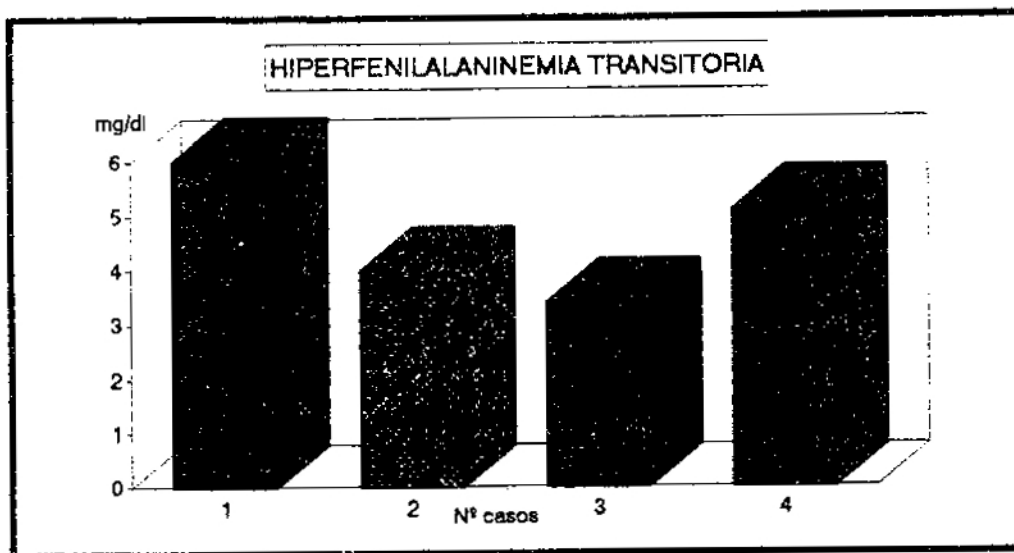


Fig. 12

O contraste entre estas situações e as referidas em alguns casos transitórios, ilustra bem as dificuldades que por vezes surgem num diagnóstico a estabelecer em fase tão precoce, e dos cuidados a ter com as informações a dar aos pais nos primeiros contactos, normalmente feitos por via telefónica.

Os casos de hiperfenilalaninemia transitória estão referidos na **Fig. 13**.



**Fig. 13**

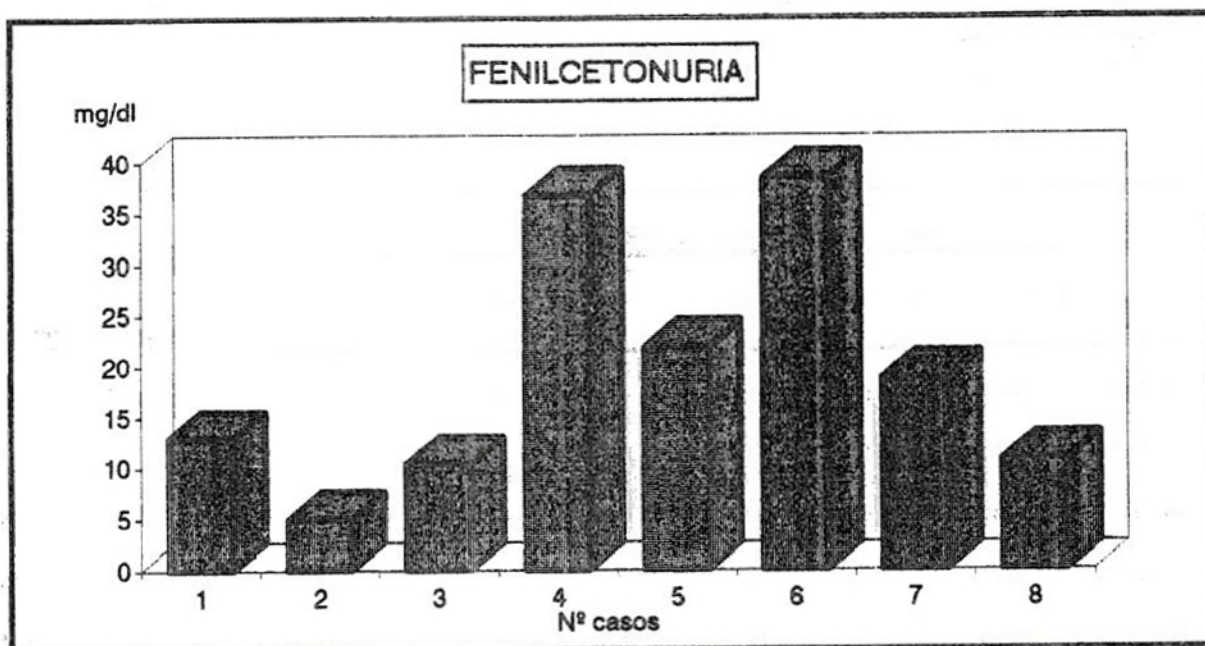
Dois destes casos merecem também alguns comentários:

O primeiro (caso nº 1) diz respeito a um prematuro internado no Hospital de S. João. Apresentava ao rastreio um valor de fenilalanina de 6,0 mg/dl, que normalizou a partir da 2ª colheita.

O caso nº 4 é referente a um recém-nascido de Beja que apresentava ao rastreio um valor de 5,1 mg/dl.

Dado o seu mau estado geral foi transferido para o Hospital Stª Maria, tendo aí sido feito o diagnóstico de leucinose (MSUD).

Os 8 casos de fenilcetonúria detectados, apresentavam ao rastreio os valores de fenilalanina adiante referidos:



**Fig. 14**

O caso nº 2 é referente a um doente de Lisboa que tinha ao rastreio 5,7 mg/dl de fenilalanina. Foi mantido em observação e com valores oscilando entre 3,6 e 7,0 mg/dl até aos 8 meses, data em que iniciou a alimentação diversificada.

Como os valores subissem então para 8,9 mg/dl, iniciou o tratamento, sendo considerado como portador duma forma moderada de fenilcetonúria.

**Total das análises efectuadas**

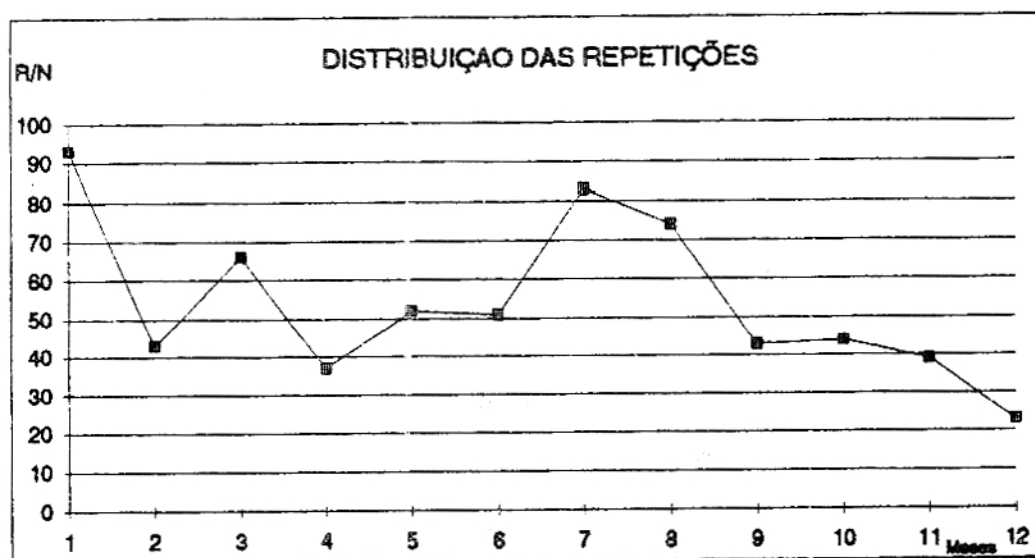
Além dos 111. 917 testes efectuados para efeitos de rastreio, foram feitas mais 1807 análises por diagnósticos tardios, controle de doentes e repetições (**Fig. 15**).

NÚMERO TOTAL DE ANÁLISES EFECTUADAS

	R/N		CONTROLE DE DOENTES		REPETIÇÕES POR			TESTES EFECTUADOS	
	ATÉ 3 MESES	> 3 MESES	PKU	HC	NÃO ELUIÇÃO	VALOR ALTO PKU	HC		SANGUE INSUFICIENTE
JANEIRO	9372	2	83	18	44	2	5	40	9586
FEVEREIRO	8161	5	75	7	11	1	8	25	8291
MARÇO	9721	1	91	17	9	4	6	46	9895
ABRIL	9235	3	90	21	7	0	7	23	9386
MAIO	9432	1	81	15	8	2	7	34	9580
JUNHO	9456	1	90	20	17	1	5	28	9618
JULHO	9919	2	82	24	35	0	12	35	10109
AGOSTO	9630	0	84	0	24	0	8	41	9787
SETEMBRO	9683	5	79	14	16	0	9	15	9821
OUTUBRO	9136	8	76	24	11	1	11	19	9286
NOVEMBRO	9271	2	69	18	5	0	7	27	9399
DEZEMBRO	8901	2	68	17	4	0	4	14	9010
TOTAIS	111917	32	968	195	191	11	87	347	113748

**Fig.15**

- Só as análises de rastreio são debitadas aos diversos sub-sistemas de saúde embora as outras sejam evidentemente indispensáveis ao bom funcionamento do sistema.
- Basta reparar que 1163 análises (65%), se destinam ao controle de doentes, nomeadamente fenilcetonúricos.
- O estudo da frequência das repetições por não eluição ao longo de todo o ano, costuma apresentar 2 picos nos meses mais quentes, ou seja em Julho e Agosto.
- Este ano surge um terceiro pico, mais elevado, e que ocorreu no mês de Janeiro (**Fig. 16**).



**Fig. 16**

Este elevado número de "não eluições" no mês de Janeiro deve-se ao anormal atraso com que uma grande quantidade de fichas chegou ao Instituto de Genética na primeira quinzena do mês.

Em Dezembro de 92, o dia 24 coincidiu com uma quinta feira, tendo os Correios fechado a 23 e reaberto sómente a 28. Este facto, a juntar ao habitual atraso do correio natalício, fez com que as fichas de numerosas crianças nascidas em Dezembro só fossem recebidas em Janeiro, e em muitos casos não tivesse sido possível obter uma correcta eluição do sangue.

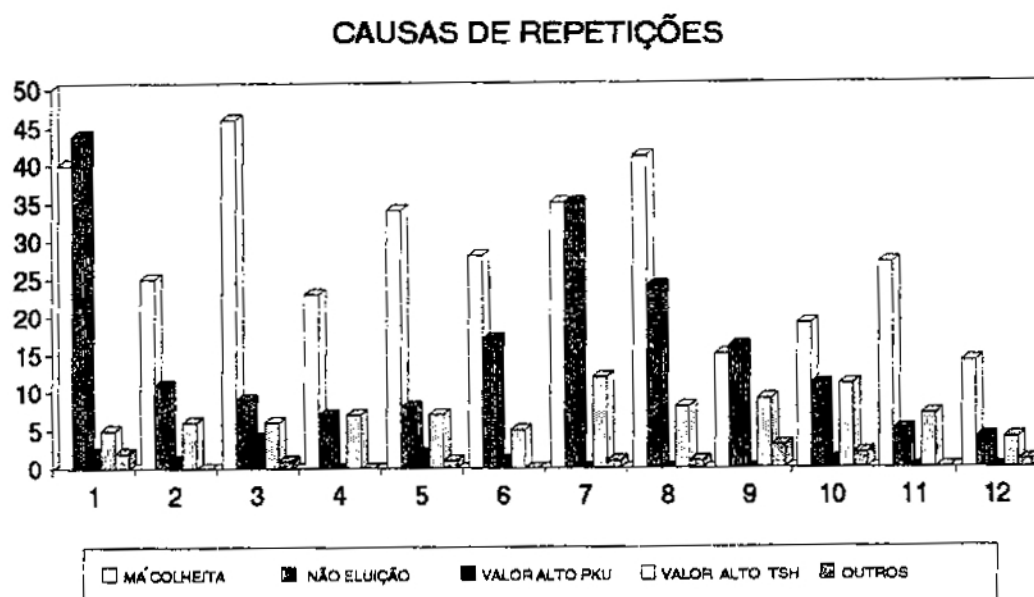
O nº total de repetições tem vindo a baixar de ano para ano, o que representa uma melhoria técnica e uma maior eficácia ao nível dos diferentes postos de colheita.

A frequência das repetições fixou-se este ano em 0,59% (**Fig. 17**).

R/N RASTREADOS	REPETIÇÕES POR					TOTAL
	NÃO ELUIÇÃO	VALOR ALTO		SANGUE INSUFICIENTE	ANTIBIÓTICOS E OUTROS	
		PKU	HC			
111917	191 0,17%	11 0,01%	87 0,08%	347 0,31%	12 0,01%	648 0,58%

**Fig. 17**

As causas mais frequentes de repetições e a sua distribuição ao longo do ano, estão representadas na **Fig. 18**.



**Fig. 18**

Como habitualmente, nem todas as repetições pedidas são recebidas (Fig.19).

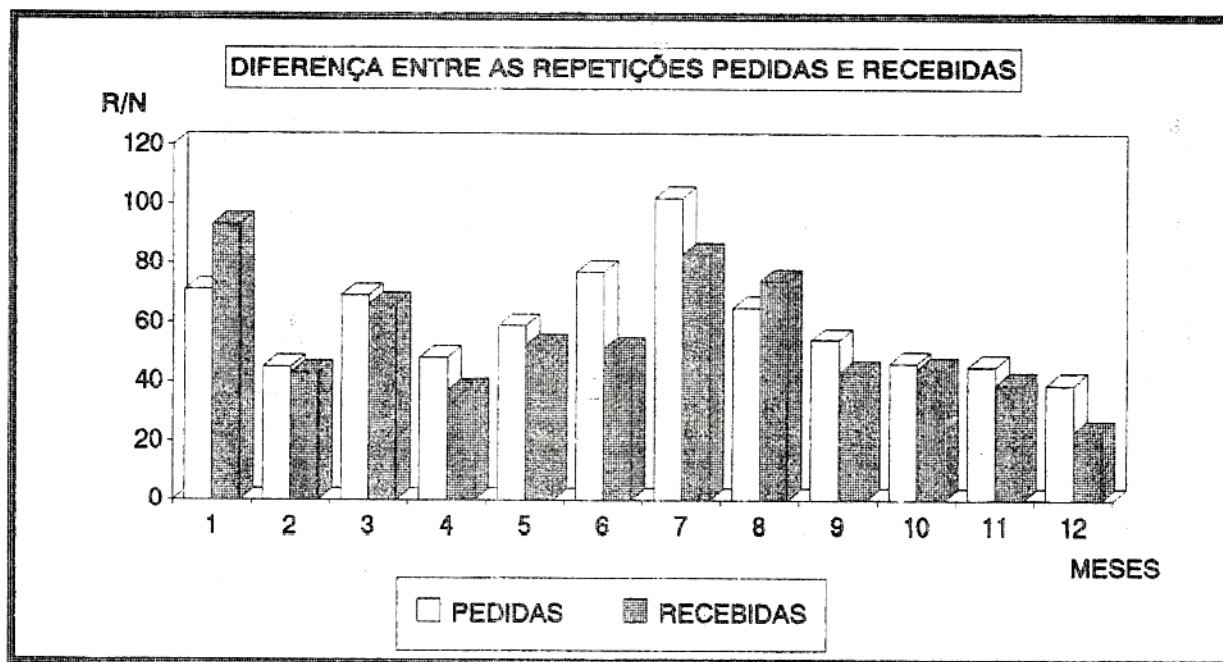


Fig. 19

Nos meses de Janeiro e Agosto, contudo, recebemos um número de repetições superior ao nº de pedidos.

Trata-se de repetições referentes ao mês anterior e que se atrasaram por acumulação de correio (Dezembro/Janeiro) ou férias (Julho/Agosto).

A percentagem de pedidos de repetição sem resposta, baixou em relação ao ano anterior, de 20 para 18%.

Em números absolutos isto significa que, por este motivo, só 128 crianças ficaram este ano sem rastreio, contra 205 em 1992.

A estatística referente a estes casos encontra-se devidamente discriminada na **Fig. 20**.

ESTATISTICA DE REPETIÇÕES - 1993

DISTRITO	Nº FICHAS PEDIDAS	Nº FICHAS RECEB.	%
Viana do Castelo	6	5	83.33 %
Braga	37	31	83.78 %
Vila Real	14	14	100.00 %
Bragança	3	2	66.67 %
Porto	133	117	87.97 %
Aveiro	12	14	116.67 %
Viseu	21	20	95.24 %
Guarda	8	7	87.50 %
Coimbra	56	51	91.07 %
Açores	39	41	105.13 %
Madeira	6	5	83.33 %
Leiria	13	11	84.62 %
Setúbal	59	59	100.00 %
Lisboa	190	166	87.37 %
Castelo Branco	10	9	90.00 %
Santarém	25	21	84.00 %
Beja	34	26	76.47 %
Portalegre	14	12	85.71 %
Évora	11	7	63.64 %
Faro	28	29	103.57 %
TOTAL	722	648	89.75 %

MOTIVO	Nº FICHAS PEDIDAS	Nº FICHAS RECEB.	%
MÁ COLHEITA	394	347	88.07 %
NÃO ELUIÇÃO	192	191	99.48 %
VALOR ALTO PKU	18	11	61.11 %
VALOR ALTO TSH	104	87	83.65 %
OUTROS	13	12	92.31 %

**Fig. 20**

O número global de pedidos de repetição também baixou, de 1051 para 722.

A causa mais frequente de repetições continua a ser uma colheita deficiente. O seu número, contudo vem baixando todos os anos, e este ano, apesar da extensão do rastreio a S. Tomé e Príncipe, essa tendência manteve-se: 456 em 1991 para 394 em 1993.

Como habitualmente, só em Abril/Maio o Instituto Nacional de Estatística nos fornece o número de nados-vivos em Portugal durante o ano de 1993.

Com base numa previsão de baixa da natalidade em cerca de 1% durante o corrente ano, a taxa de cobertura do programa de rastreio a nível nacional terá sido de aproximadamente 97%.

Os número definitivos e actualmente disponíveis encontram-se expressos nos **Anexos 9 e 10**, e a distribuição geográfica de todos os casos detectados representa-se nos **Anexos 11 e 12**.

A frequência encontrada para o hipotiroidismo congénito foi de 1/3083 e para a fenilcetonúria de 1/13.875 (**Fig.21**).

R/N ESTUDADOS	DOENÇA	Nº DE CASOS	FREQUÊNCIA
111.003	HC	36	1/3.083
111.003	PKU	8	1/13.875

**Fig. 21**

## 5 - CONCLUSÕES

## 5 - CONCLUSÕES

A taxa de cobertura a nível nacional apresenta-se a partir de 1990 em fase de estabilização, oscilando entre os 95 e os 97% (*Fig.22*).

COBERTURA GERAL DO PAÍS	
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%

*Fig. 22*

É uma boa taxa de cobertura para qualquer programa de rastreio, especialmente se considerarmos que as colheitas são feitas na sua esmagadora maioria não nas Maternidades mas nos Centros de Saúde, e que cerca de 5% dos partos ainda se processam em Portugal fora das maternidades, hospitais ou clínicas privadas. Continuaremos porém a desenvolver todos os esforços para aproximar esta taxa o mais possível dos 100%.

Na República de S. Tomé e Príncipe, as colheitas de sangue para rastreio estão a processar-se unicamente no Hospital Agostinho Neto, em S. Tomé. Nas duas ilhas, nascem por ano cerca de 4.500 crianças, o que significa que, a partir de Abril, a taxa de cobertura naquele País é de aproximadamente 26%.

Os números globais do rastreio, desde o seu início até ao fim de 1993 estão representados na *Fig. 23*.

R/N ESTUDADOS	DOENÇA	Nº DE CASOS	FREQUÊNCIA
1.224.535	HC	318	1/3.851
1.256.780	PKU	84	1/14.962

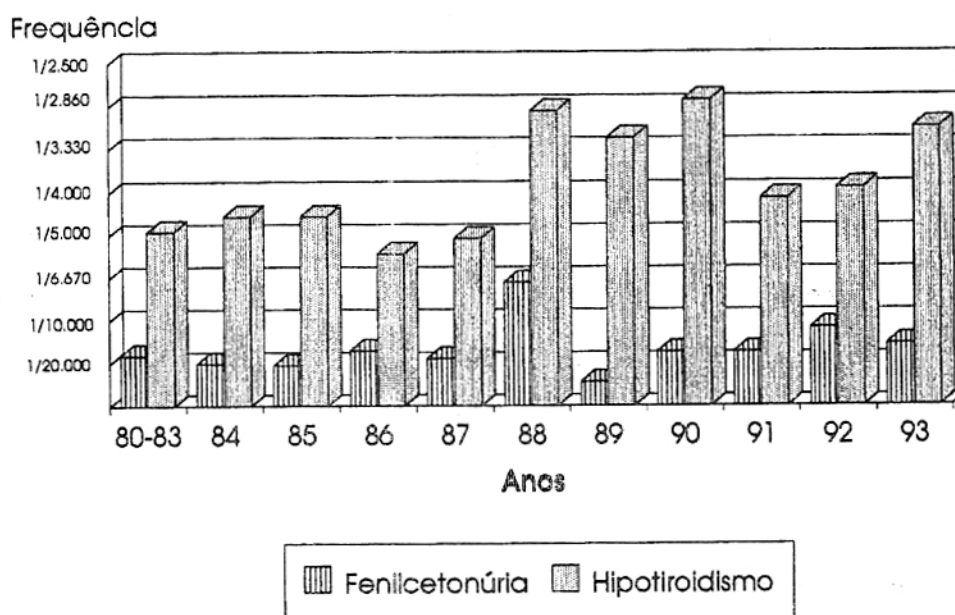
*Fig. 23*

A frequência real da fenilcetonúria, dependerá logicamente dos critérios estabelecidos para a classificação desta doença como forma "moderada" ou "clássica".

As já referidas determinações da ESPKU (manutenção por toda a vida de valores de fenilalanina entre os 2 e os 6 mg/dl) levarão logicamente a colocar sob tratamento qualquer criança que, mesmo nascendo com valores de 3/4 mg/dl, venha a ultrapassar o limite de 6 aquando do início da alimentação diversificada.

Considerando como doentes todas as crianças nestas condições e existentes nos nossos registos, o número total de fenilcetonúricos rastreados em Portugal passará de 84 para 93, com a conseqüente baixa de frequência - 1/14.962 para 1/13.514.

As variações anuais de frequência, com excepção das situações já anteriormente discutidas, não têm sofrido oscilações significativas, embora a frequência do hipotiroidismo congénito encontrada este ano tenha sido ligeiramente superior à do ano passado (*Fig. 24*).



**Fig. 24**

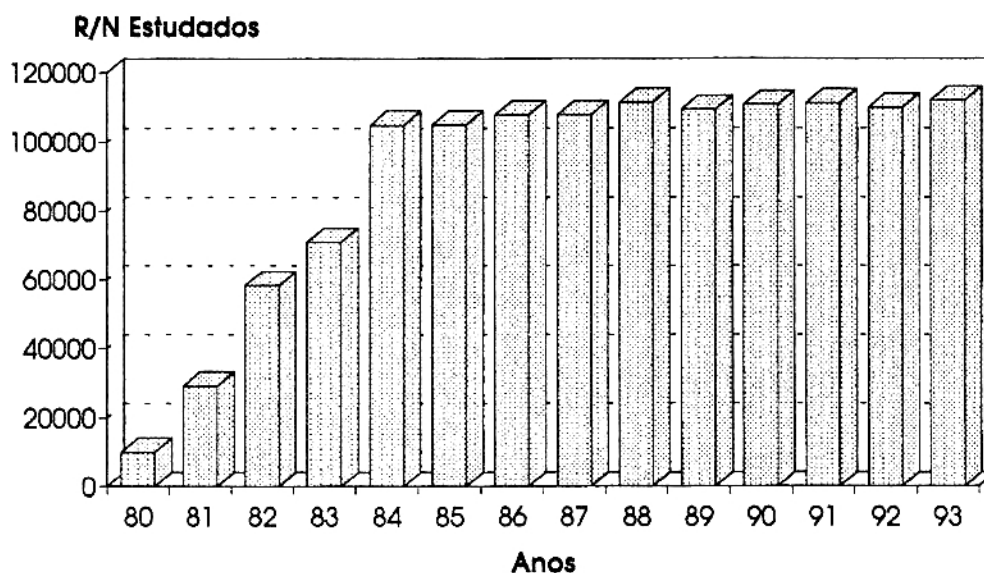
De referir ainda a aparente maior incidência do hipotiroidismo congénito nos Açores.

Em 43.271 recém-nascidos estudados a partir de 1982, foram detectados 16 casos, o que equivale a uma frequência de 1/2.704.

Dado tratar-se duma doença congénita mas não hereditária, não temos de momento qualquer explicação plausível para esta discrepância.

Admitimos mesmo que estes números possam não ser confirmados em casuísticas maiores e mais significativas.

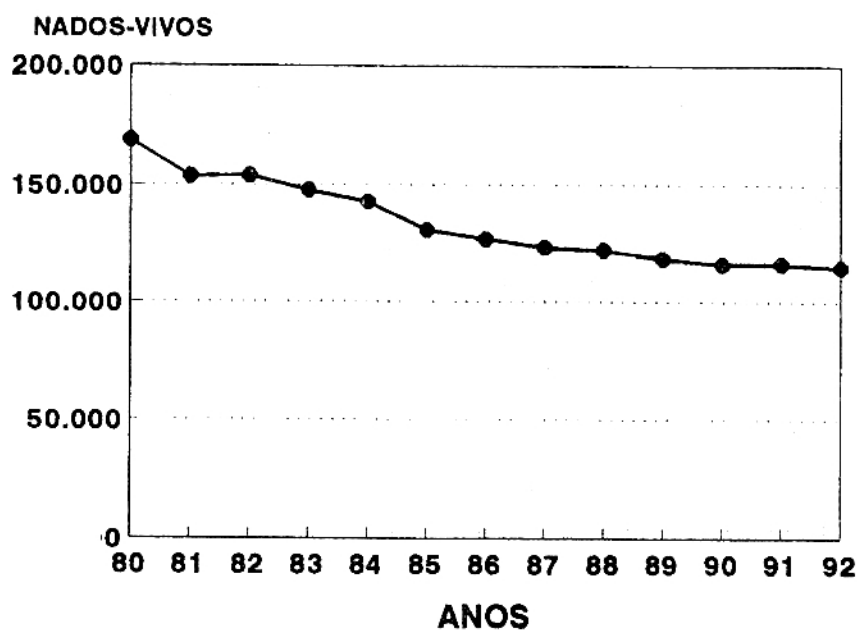
O número de recém-nascidos estudados anualmente tem-se mantido sem grandes oscilações a partir de 1984, e com tendência a estabilizar a partir de 1988 (*Fig. 25*).



*Fig. 25*

A taxa de natalidade em Portugal, apresenta também uma certa estabilidade a partir dessa mesma data, mantendo embora uma certa tendência para baixar (*Fig. 26*).

## EVOLUÇÃO DA TAXA DE NATALIDADE



*Fig. 26*

Podemos seguramente estabelecer uma relação de causa e efeito entre estes dois dados estatísticos.

Em jeito de balanço, pensamos poder afirmar que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce tem cumprido os objectivos inicialmente estabelecidos.

A população conhece-o bem e confia nele, e a organização, apesar das inevitáveis falhas inerentes a qualquer rastreio sistemático, tem vindo a melhorar continuamente, em grande parte graças ao espírito inconformista e sempre ávido pela obtenção de melhores resultados que anima toda a equipa, que desde o mais pequeno Centro de Saúde até aos Centros de Tratamento e ao Centro Nacional de Rastreios, vêem dando todo o seu esforço e entusiasmo para a concretização dum ideal:

Que não haja mais nenhuma criança em Portugal com um atraso mental grave, desde que medicamente tal situação seja evitável.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

(R. Vaz Osório)

*PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA*

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- Magalhães J. e Osório R.  
"O PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE"  
Jorn. Méd. 1984, 2080: 322-325
  
- Magalhães J., Osório R., Alves J., e Soares P.  
"LE DÉPISTAGE DE LA PHENYLACETONURIE ET DE HYPOTHYROIDIE CONGENITALE AU PORTUGAL"  
La Dépêche 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 J.  
"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 J., Silveira C., e 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 EXPERIMENTALE DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES"  
La Dépêche 1989, 14: 15-20
  
- Osório R. e Vilarinho L.  
"ASSESSMENT OF A TRIAL SCREENING PROGRAM FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN PORTUGAL BASED ON A ANTIBODY COATED TUBE RIA FOR 17- $\alpha$ -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, 5: 14-16
  
- 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. e 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. e 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 CONGÊNITO E HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS".  
Acta Méd. Port. 1992, 5: 131-134
  
- Caillaud C., Vilarinho L., Rey F., Berthelon M., Santos R., Lyonnet L., Briard M., Osório R., Rey J. e Munnich R.  
"LINKAGE DISEQUILIBRIUM BETWEEN PHENYLKETONURIA AND RFLP HAPLOTYPE AT THE PHENYLALANINE HYDROXYLASE LOCUS IN PORTUGAL".  
Hum. Genet. 1992, 89: 69-72
  
- Osório R.  
"FIBROSE QUÍSTICA DO PÂNCREAS - PROJECTO DE RASTREIO EM PORTUGAL"  
Bol. H. Stº António, 1992; 4(2): 43-45
  
- M. Almeida, J. Marques e C. Carmona  
"CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS FENILCETONÓRICAS"  
Arq. Med. 1992;6 (Sup.1), 75
  
- Marques J., Almeida M., e Carmona C.  
"PKU IN PORTUGAL: EVALUATION OF THERAPEUTIC RESULTS"  
InternPed. 1993, 8(1), 138-139
  
- Osório R., Vilarinho L., Carmona C., e Almeida M.  
"PHENYLKETONURIA IN PORTUGAL: MULTIDISCIPLINARY APPROACH"  
Devel. Brain Disf. 1993,6, 78-82

- Osório R., e Vilarinho L.

"NEONATAL SCREENING FOR PKU AND CH IN PORTUGAL: 1.000.000 NEWBORNS STUDIED"

Bull. ESPKU, 1993 (6<sup>th</sup> ed.), 5

- Cabral A., Portela R., Tasso T., Eusébio F., Fernandes C., Almeida J., Silveira C.

"TRATAMENTO DE CRIANÇAS FENILCETONÚRICAS. 27 ANOS DE EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE PEDIATRIA DO H. SANTA MARIA".

Rev. Port. Pediatr. 1993, 24,55-59



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

ANEXO 1

93.03.31

109/IGM/93

*Prezados Pais,*

*De 28 a 31 de Outubro deste ano, vai realizar-se em Torremolinos, Espanha, o "VII CONGRESSO EUROPEU PKU", congresso este que é fundamentalmente dirigido aos pais de crianças fenilcetonúrias e aos respectivos filhos.*

*É uma oportunidade única dos pais portugueses conhecerem pais de outros países com o mesmo problema, mostrarem aos seus filhos que não estão sós nas suas dificuldades, e compreenderem quão importante e dinamizadora pode ser uma Associação Portuguesa de Fenilcetonúria.*

*A tradução simultânea facilita os contactos, e os médicos e técnicos do Instituto de Genética que vão estar presentes procurarão apoiar-vos em tudo o que for possível.*

*A Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce pagará as vossas despesas de inscrição, e vai tentar resolver também o problema do transporte.*

*Para isso precisamos de saber o mais rapidamente possível quantos pais portugueses se vão inscrever.*

*Se estiverem realmente interessados, enviem-nos o impresso de inscrição devidamente preenchido o mais tardar até ao próximo dia 30 de Abril.*

*Durante o mês de Maio informaremos os inscritos da possibilidade ou não de conseguir transporte e das melhores condições possíveis encontradas.*

*Com os melhores cumprimentos e em nome da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce*

*O Presidente,*

*(Dr. Vaz Osório)*

***Nota: Junta-se o Programa do Congresso e o boletim de inscrição.***



# SRPKU

ANEXO 2

---

## SOCIETATEA DE AJUTOR PENTRU BOLNAVII DE FENILCETONURIE DIN ROMANIA

---

Pr. RUI VAZ OSORIO  
Instituto Genetica Medica  
Rio Praca Pedro Nunes 74  
P4000 Porto  
PORTUGAL

12 November 1993,  
Cluj-Napoca

Dear Pr. RUI VAZ OSORIO,

Our society is registered as a charity one for helping those who suffering of phenylketonuria in Romania.

Here in Romania we are the only one society for phenylketonuria and we have been established at 18 June 1993 at Cluj-Napoca.

We have the legal approval of Ministry of Health and Ministry of Justice.

The members of the SRPKU elected a council board for 2 years.

Our purpose is to help everyone here in this country suffering of phenylketonuria as we mention in our statute.

For this reason we addressed this letter if we could be helped by your society with special milk powder and other alimentes for PKU.

I look forward to your reply.

Yours sincerely,

*Nr. 23/12.11.1993*

President of SRPKU,

Dr. POPESCU ANTONIA





Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

ANEXO 3

Exmº Senhor  
Dr. Popescu Antonia  
Presidente da SRPKU  
Clinica de Pediatrie Nr 3  
Str. Cimpeni, Nr. 4  
Cluj - Napoca - 3400 ROMANIA

93.12.02      426/IGM/93

Our sincere congratulations on the creating of SRPKU.

Within our possibilities, we are willing to help the PKU children of ROMANIA. We are not a wealthy Country, but are aware that presently you have far more difficulties than we do. Furthermore, to us PKU has no frontiers or nacionalities.

For the purpose of sending you low-phenylalanine products, we would like to know:

- 1 - Is it sufficient to mail the package to your address?
- 2 - Will there be problems with customs?
- 3 - Is there any risk of it being diverted for other purposes?

Awaiting your reply, I remain.

Yours sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rui Vaz Osório', with a long horizontal line extending from the end of the signature.

Dr. Rui Vaz Osório  
Director

**SUPPLEMENTARY TABLE: PKU MUTATION ANALYSIS CONSORTIUM** Dec 1993  
PAH Locus 12q22-q24.1; MIM 261600

There are 4 new mutations: all reported by personal communication after Troina meeting.

I2	t->c	IVSnt19	Lichter-Konecki (Nov 25/1993)
E7	CAC/CTC	H264L	Cardoso M.L. (Dec 6/1993)
E10	TTT/CTT	F331L	Benit P. (Dec 6/1993)
E10	GCTdelG	G352fs	Benit P. (Dec 9/1993)

Please refer to main table for more details.

ANEXO 4

# **E.S.PKU - QUESTIONNAIRE TO THE PKU-CENTRES IN EUROPE**

## **GENERAL REMARKS**

Till now we have received answers to the E.S.PKU - questionnaire from 31 PKU-centres of 16 European countries (Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Denmark, Germany, Great Britain, Hungary, Ireland, Italy, Norway, Poland, Portugal, Sweden, Switzerland and Turkey).

Answers are still missing from the centres in Albania, the Baltic Republics, Czechia, Finland, France, Greece, Luxemburg, the Netherlands, Restyugoslavia, Rumania, Russia, Slovenia, Slovakia and Spain.

## **SUMMARY**

The PKU-centres in Europe are proving general accordance only with the need of a screening, most of them with the necessity of a lifelong dietary treatment, too.

In contrast, there are extreme differences in the cut-off-level and the classification used for the diagnosis of phenylketonuria as well as in the frequency and kind of blood tests for measuring the concentration of phenylalanine and amino acids for diagnosis as well as during treatment.

As different are the frequency and kind of psychological tests and the phenylalanine-levels considered to be an optimum (in different ages) in the various centres.

Concerning the "maternal PKU" there are little experiences gained yet, but also there are great differences in the phenylalanine-levels considered to be critical and an optimum before and during pregnancy, respectively, as well as in the frequency and kind of blood tests used in the various centres.

## **CONCLUSION**

To conclude, an unification and standardization of all the differences mentioned above should be achieved for all European countries, not only for comparision of results but above all for the benefit of the affected children and adolescents.



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

ANEXO 6

Porto, 29 de Novembro de 1993

Exmo. Senhor Secretário de Estado da Saúde  
Dr. Martins Nunes

O despacho Nº 9/85 publicado no DR Nº 143 II Série, de 25.06.85, determina a comparticipação em 100 ou 50%, dos produtos dietéticos descritos no anexo do referido despacho. Tais produtos incluem aqueles que se destinam a prescrição de longa duração em certos erros congénitos do metabolismo e cuja comparticipação é fixada em 100% desde que prescritos aos utentes do Serviço Nacional de Saúde, em estabelecimentos hospitalares da rede oficial e sob sua vigilância e controle.

Atendendo a que entretanto foram surgindo novos produtos desta natureza, em 20.03.91, por despacho do então Director-Geral dos Cuidados de Saúde Primários, foi criado um grupo de trabalho encarregue de actualizar a lista acima referida. Como até agora essa actualização não ocorreu, o Instituto de Genética Médica, ciente das suas responsabilidades na área das doenças metabólicas e conhecedor dos graves problemas económicos que os pais das crianças afectadas enfrentam para o tratamento de seus filhos, propõe que fiquem abrangidos pela comparticipação de 100% mais os seguintes produtos:

- Phenyl-free (Mead-Johnson)
- Hyst (1 e 2) "
- Lys (1 e 2) "
- PKU (3) (Milupa)
- TYR (1 e 2) "
- UCD (1 e 2) "

Comparticipação a 50%.  
Maxamaid XP Bar - (SHS)

O DIRECTOR,

(Dr. Rui Vaz Osório)



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

ANEXO 7

*Exmo. Senhor  
Director do Centro de Saúde de*

93.03.31      108/IGM/93

*A Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce tem vindo a fazer um grande esforço para que o tempo de início de tratamento dos casos rastreados pela "picada no pézinho" seja o mais curto possível.*

*Todas as estatísticas demonstram que quanto mais precoce é o tratamento, melhor é o desenvolvimento mental das crianças afectadas com hipotiroidismo congénito ou fenilcetonúria.*

*O nosso objectivo é iniciar o respectivo tratamento entre o 13º e o 15º dias de vida, e nesse sentido foram já tomadas as seguintes medidas:*

***1 - Em relação aos Locais de Colheita***

- Antecipar e encurtar as datas de colheita de sangue.*
- Diminuir o tempo de espera entre a colheita e o envio pelo correio.*

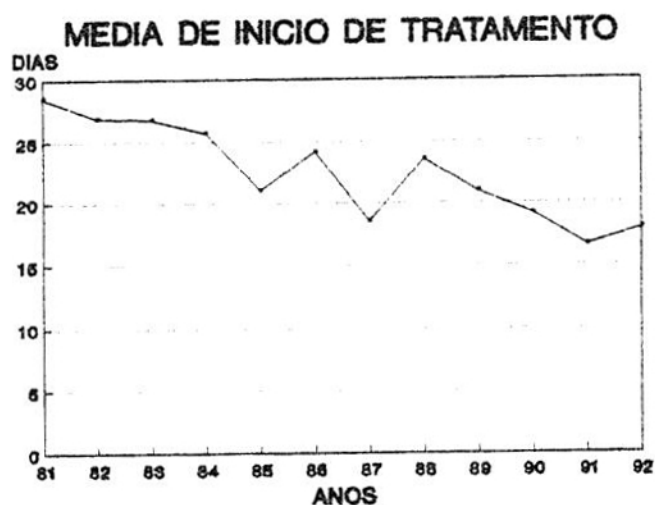
***2 - Em relação ao Centro de Rastreios***

- Informatizar o registo das fichas no Centro de Rastreios.*
- Automatizar o mais possível a execução das análises.*
- Avisar sempre pelo telefone os Centros de Saúde ou eventualmente os pais, nos casos positivos detectados no rastreio, dando de imediato todas as indicações para início do tratamento e envio do recém-nascido ao Centro Especializado mais próximo da sua residência.*



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

*A colaboração dos Centros de Saúde nos aspectos que mais directamente lhes cabem tem sido excelente, e em 1991 estávamos muito perto de atingir os nossos objectivos (ver gráfico).*



*Em 1992 a situação contudo piorou, e a explicação é simples: atraso dos correios provocado pela expansão do Correio Azul.*

*O objectivo desta carta é solicitar a V. Ex<sup>a</sup> que daqui para o futuro as fichas de rastreio colhidas nesse Centro de Saúde nos sejam enviadas o mais rapidamente possível após a colheita e através do referido Correio Azul.*

*Sabemos estar a pedir um esforço económico suplementar, mas sabemos também que é da rapidez do envio e processamento das fichas que depende o futuro destas crianças. É um esforço que merece a pena ser feito.*

*Grato por toda a vossa colaboração, subscrevo-me com os melhores cumprimentos.*

*O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce*

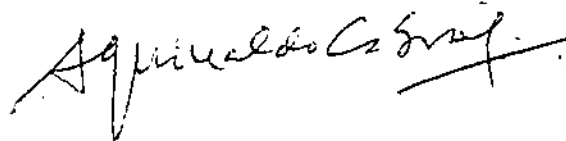
*(Dr. Vaz Osório)*

tonúricos que tratamos, no dia 21 de Dezembro próximo (3ª feira) às 14 horas, no Piso 7 (Sala de Aula) do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria.

Até lá, coragem e determinação. Mantem a dieta rigorosa e valores baixos de fenilalanina PORQUE VALE A PENA.

Lisboa, 5 de Novembro de 1993

O Coordenador da Unidade

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Aquilino Cabral". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

## PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNOSTICO PRECOCE

## ANEXO 9

## NADOS-VIVOS RASTREADOS POR DISTRITO

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
ORTO	2.799	4.505	11.281	16.421	20.215	19.970	20.426	20.541	21.321	20.908
IANA DO CASTELO	959	2.003	2.981	3.151	3.270	3.086	2.821	2.868	2.774	2.674
RAGA	3.668	6.938	10.698	11.629	12.433	12.122	11.574	11.432	11.406	11.035
VEIRO	317	1.301	4.624	5.912	7.785	7.313	7.443	7.252	7.297	7.140
EIRIA	799	925	1.745	2.609	3.496	3.434	3.992	4.305	4.457	4.546
ILA REAL	6	28	946	1.900	2.690	2.822	2.932	2.761	2.730	2.513
ISEU	608	593	1.048	2.369	3.843	4.166	4.290	4.455	4.582	4.483
RAGANÇA	31	322	844	1.172	1.424	1.257	1.447	1.439	1.594	1.533
. A. MADEIRA	812	3.892	4.069	3.963	4.216	3.940	3.790	3.782	3.750	3.458
ANTARÉM	126	1.758	2.897	2.292	3.176	3.214	3.592	3.617	3.647	3.640
UARDA	-	-	32	241	615	947	1.109	1.510	1.539	1.630
OIMBRA	-	795	41	408	1.186	1.838	2.415	2.290	3.285	3.854
ASTELO BRANCO	-	332	1.001	1.248	1.759	1.904	1.808	1.781	1.866	1.847
ORTALEGRE	-	294	483	441	954	976	1.098	960	1.032	987
ISBOA	-	3.302	9.504	7.474	21.687	22.055	22.079	21.985	22.827	22.059
ÉTUBAL	-	1.067	2.369	3.231	6.170	6.061	5.992	5.701	6.172	6.107
VORA	-	765	1.684	1.787	2.224	2.044	2.067	2.029	2.022	1.908
EJA	-	492	1.332	732	1.451	1.436	1.478	1.529	1.508	1.463
ARO	-	11	316	1.566	3.105	3.153	3.292	3.396	3.441	3.638
. A. AÇORES	-	-	410	2.469	3.106	3.305	4.036	4.080	3.985	3.693
T O T A L	10 125	29 323	58 305	71 024	104 805	104 943	107 681	107 802	111 231	109 120

	1990	1991	1992	1993					
ORTO	21 245	21 415	21 275	21 732					
IANA DO CASTELO	2 658	2 621	2 504	2 452					
RAGA	11 021	11 012	10 942	10 938					
VEIRO	7 286	7 369	7 225	7 438					
EIRIA	4 435	4 396	4 429	4 444					
ILA REAL	2 383	2 339	2 263	2 157					
ISEU	4 333	4 297	4 289	4 026					
RAGANÇA	1 435	1 338	1 229	1 234					
. A. MADEIRA	3 562	3 481	3 290	3 529					
ANTARÉM	3 714	3 763	3 701	3 835					
JARDA	1 626	1 501	1 433	1 398					
OIMBRA	4 420	4 532	4 608	4 702					
ASTELO BRANCO	1 904	1 737	1 651	1 629					
ORTALEGRE	964	924	895	925					
ISBOA	22 312	22 927	22 681	22 793					
ÉTUBAL	6 602	6 688	6 990	7 245					
VORA	1 859	1 893	1 919	1 763					
EJA	1 433	1 399	1 327	1 292					
ARO	3 586	3 689	3 633	3 763					
. A. AÇORES	3 829	3 712	3 467	3 708					
O T A L	110 607	111 033	109 751	111 003					

## PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNOSTICO PRECOCE

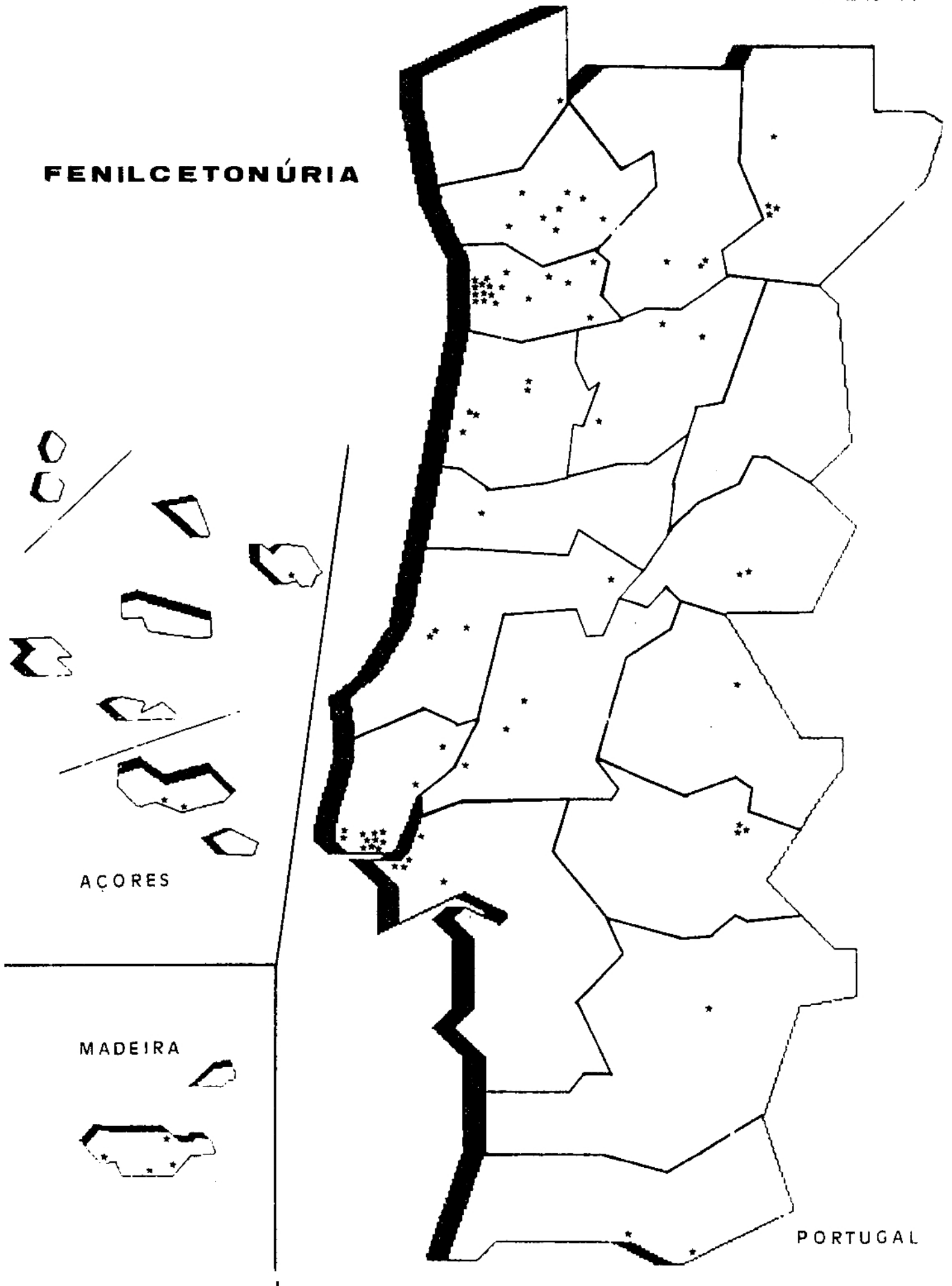
## ANEXO 10

## COBERTURA POR ANO E DISTRITO (%)

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
VIANA	19,4	49,9	72,3	80,6	87,7	89,2	89,7	90,5	93,7	95,6
BRAGA	22,4	48,2	75,0	84,3	92,0	96,1	95,0	95,5	95,6	96,6
VILA REAL	0,1	0,6	22,9	46,8	69,4	78,7	81,8	82,2	86,2	86,7
BRAGANÇA	0,9	11,4	30,0	45,2	58,2	59,7	69,2	73,6	80,3	85,1
PORTO	8,9	15,8	40,5	61,7	79,1	83,9	87,4	89,2	92,6	92,9
AVEIRO	2,6	13,8	46,6	60,5	77,8	81,3	83,3	83,4	85,5	87,6
UISEU	6,9	8,5	15,2	34,8	58,8	68,2	75,7	80,3	87,6	89,8
GUARDA	0,0	0,0	1,3	9,4	23,3	40,7	49,5	67,9	72,3	83,2
COIMBRA	0,0	9,6	0,5	6,4	20,9	36,1	50,1	49,3	70,5	83,8
CASTELO BRANCO	0,0	11,7	36,0	45,4	66,6	78,5	78,5	79,4	85,5	86,7
LEIRIA	11,8	15,0	28,5	43,5	58,9	69,7	76,4	85,8	89,2	92,9
SANTARÉM	1,9	30,8	52,6	44,4	56,8	64,2	72,4	77,4	83,7	86,2
PORTALEGRE	0,0	16,8	28,6	26,5	59,8	57,7	72,1	71,3	77,5	74,2
LISBOA	0,0	10,5	28,9	24,8	83,6	94,9	99,7	101,5	103,2	100,4
SETÚBAL	0,0	18,7	39,3	44,4	66,3	74,1	73,9	72,7	77,2	80,1
ÉVORA	0,0	29,5	64,4	78,6	100,6	105,3	108,2	108,4	114,4	108,5
BEJA	0,0	20,3	55,0	31,1	64,6	71,6	76,5	84,7	83,9	85,6
FARO	0,0	0,3	7,2	35,8	71,7	79,9	82,3	85,8	89,8	92,0
MADEIRA	18,7	86,7	90,8	92,3	95,1	95,6	95,5	99	96,9	94,2
AÇORES	0,0	0,0	8,2	48,9	63,6	71,9	87,7	92,3	93,8	92,8
T O T A L	6,4	19,1	37,9	48,3	73,4	80,4	85,0	87,5	91,1	92,1

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
VIANA	98,5	97,3	96,7							
BRAGA	98,5	98,5	98,2							
VILA REAL	89,1	86,0	91,8							
BRAGANÇA	90,9	94,2	87,5							
PORTO	96,4	94,8	95,6							
AVEIRO	89,7	88,8	88,5							
UISEU	90,6	99,5	95,3							
GUARDA	80,9	76,6	86,3							
COIMBRA	100,9	101,5	108,0							
CASTELO BRANCO	88,0	99,3	90,8							
LEIRIA	90,0	92,9	93,7							
SANTARÉM	86,0	95,4	89,4							
PORTALEGRE	81,6	78,0	76,8							
LISBOA	102,0	100,2	99,4							
SETÚBAL	85,1	86,9	90,1							
ÉVORA	103,6	110,7	118,2							
BEJA	90,2	87,9	86,7							
FARO	94,7	94,3	94,3							
MADEIRA	100,4	100,6	96,6							
ACORES	99,7	96,6	94,4							
T O T A L	95,1	95,4	95,5							

# FENILCETONÚRIA

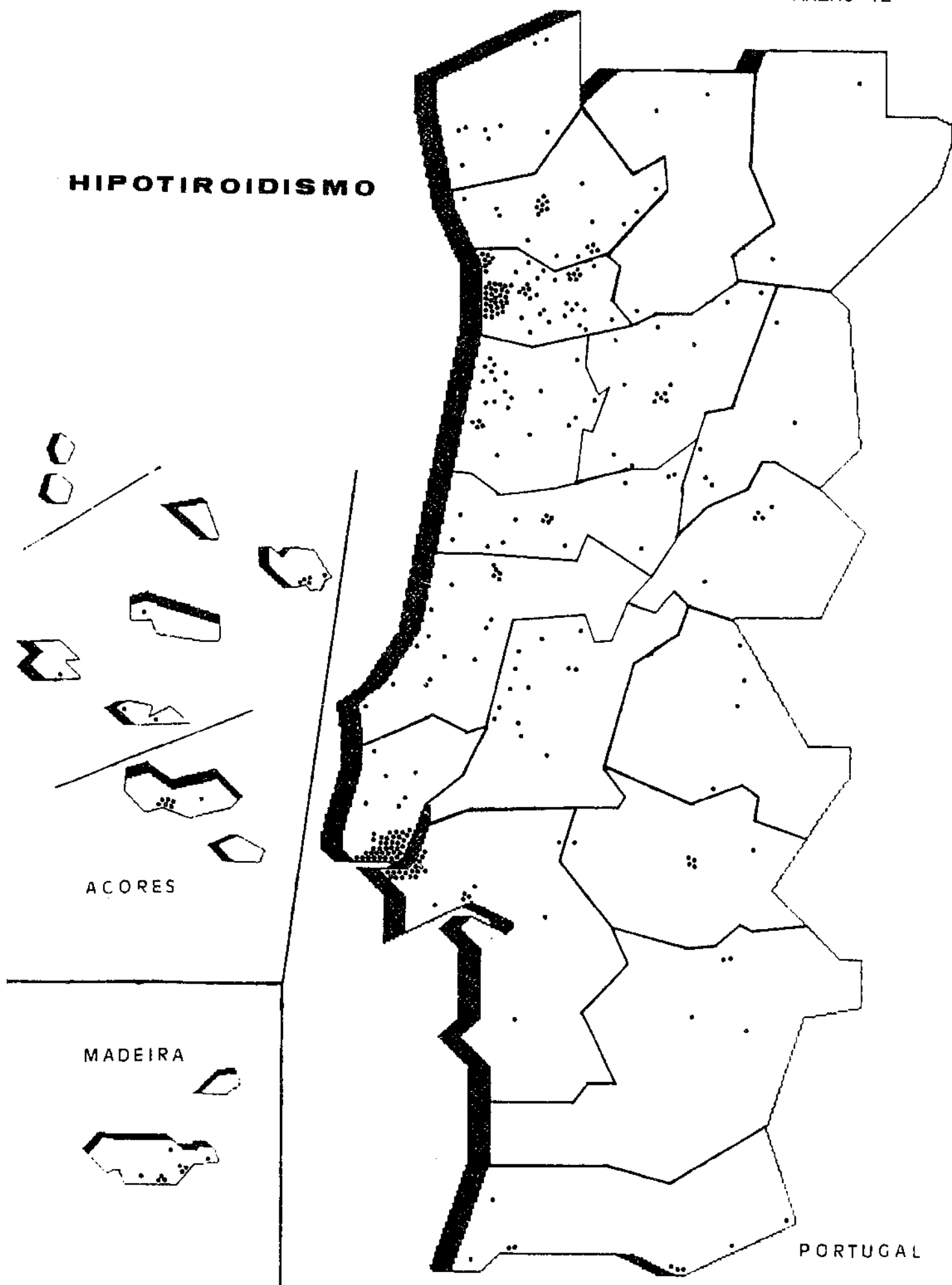


AÇORES

MADEIRA

PORTUGAL

# HIPOTIROIDISMO



*CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL*

## *1 - INTRODUÇÃO*

## 1 - INTRODUÇÃO

O acesso ao diagnóstico pré-natal é um direito de qualquer casal com risco aumentado de gerar um feto portador duma anomalia genética grave.

A consulta de aconselhamento genético, primeiro passo para este diagnóstico, bem como a tecnologia inerente ao desencadear de todo o processo, são hoje considerados no nosso Serviço de Saúde como parte integrante dos cuidados de Saúde Primários.

O Hospital Egas Moniz e o Instituto Ricardo Jorge em Lisboa, as Faculdades de Medicina de Coimbra e Porto, o Instituto de Genética Médica e uma ou duas clínicas privadas, são as únicas estruturas em Portugal que dispõem de laboratórios de citogenética com tecnologia permitindo a realização de estudos cromossómicos em produtos fetais, estudos estes que representam mais de 90% das situações de diagnóstico pré-natal.

Em 1993 e em todo o País, recorreram a todos estes Serviços cerca de 3.000 casais de risco, tendo perto de 1/3 escolhido o Instituto de Genética.

Embora na sua grande maioria estes casais pertençam à Região Norte do País, são muitos os casais que nos procuram das Regiões Centro e Sul, e em número significativo da Região Autónoma da Madeira, e que embora com muitas dificuldades, procuramos atender.

Temos feito todos os esforços por corresponder a esta sempre crescente procura, mas estamos actualmente no limite da nossa capacidade de resposta.

Em 1992 construimos e equipamos um novo laboratório de citogenética, e em 1993 terminamos as obras para instalação do Centro de Diagnóstico Pré-Natal, que incluem: recepção de doentes, gabinete de consultas, sala de ecografia e colheita de produtos fetais, e quarto de recôbro.

Este Centro dispõe agora de instalações amplas e funcionais, mas mesmo assim não tem capacidade para receber mais de 1.000 a 1.200 doentes/ano.

Continuamos por isso a dar todo o apoio à criação dum novo Centro em Vila Real, e esperamos receber nos primeiros meses de 1994 os técnicos da Universidade e do Hospital daquela cidade, com vista à sua preparação e diferenciação neste domínio.

Só a criação de mais Serviços e Laboratórios de Citogenética e um melhor aproveitamento dos já existentes poderá a médio prazo evitar graves situações de rotura numa área tão sensível como é a do Diagnóstico Pré-Natal.

## *2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL*

## 2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

### 2.1 - Consultas

As consultas de aconselhamento genético do Centro de Diagnóstico Pré-Natal são efectuadas pelos Drs. Margarida Reis Lima, Ana Fortuna, Jorge Marques e Maximina Pinto, do Instituto de Genética, e as de Obstetria pelos Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes, do C. H. de Gaia.

Efectuaram-se durante o ano 1087 consultas o que representa um aumento de 13% em relação a 1992.

### 2.2. - Amniocenteses

Realizaram-se 817 amniocenteses, sendo 31 efectuadas pela técnica de amniotiltração (entre a 10ª e a 12ª semanas).

O desenvolvimento desta consulta e o correspondente aumento de amniocenteses, está claramente expresso no quadro seguinte (**Fig. 1**)

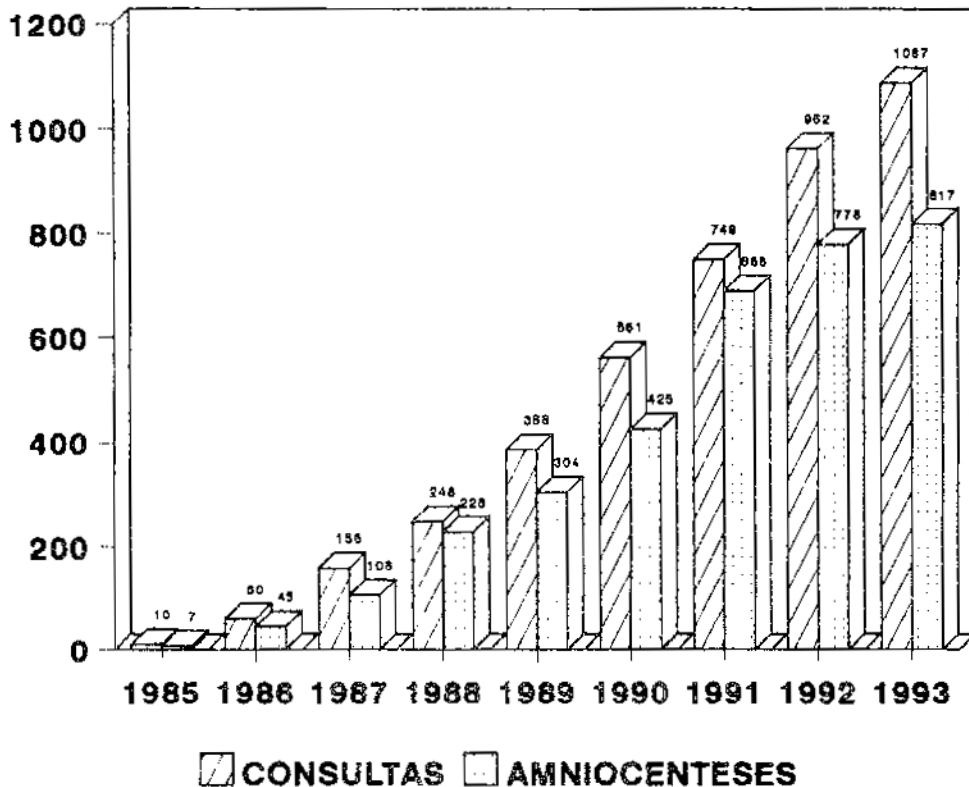


Fig. 1

Os motivos que levaram à colheita de líquido amniótico foram os seguintes:

- Idade materna avançada-----	684
- Ansiedade materna-----	25
- Defeitos do tubo neural e outras patologias associadas a aumento da alfa-fetoproteína-----	11
- Antecedentes de anomalias cromossómicas-----	37
- Pais portadores de anomalias cromossómicas-----	13
- Doenças metabólicas-----	8
- Doenças ligadas ao cromossoma X-----	8
- Anomalias ecográficas e/ou gestações de evolução anormal-----	8

A acentuada diminuição verificada este ano dos casos de ansiedade materna tem uma explicação. A partir do 2º trimestre, e devido a uma procura sempre crescente deste tipo de diagnóstico por utentes de todos os pontos do país, decidiu-se, após reunião de toda a equipa e de acordo com as normas seguidas na maioria dos países europeus, não aceitar para amniocentese mulheres grávidas em que a gestação se tivesse iniciado antes dos 35 anos, caso, como é óbvio, não houvesse outros factores de risco.

Manteve-se contudo aberta a consulta de aconselhamento genético para estas situações, e em todos os casos o casal foi informado da existência de outros Serviços onde a amniocentese poderia ser efectuada.

Obteve-se crescimento celular em todas as amostras, com a excepção de 3 casos:

Um já esperado, em que a colheita foi feita às 34 semanas, e 2 após amniofiltrações efectuadas às 10ª e 11ªs semanas.

Como habitualmente, e para lá da indicação específica da amniocentese, procedeu-se sempre ao doseamento da alfa-fetoproteína no líquido amniótico colhido.

**Resultados obtidos:**

Amniocentese normais -----	788
Amniocentese anormais -----	29

As anomalias encontradas foram as seguintes:

Síndrome de Down (3X21)-----	6
Síndrome de Patau (3X13) -----	1
Síndrome de Edwards (3X18)-----	4
Cromossomopatias sexuais -----	3
Outras cromossomopatias -----	8
Distrofia Muscular de Duchenne -----	2
Doença de Zellweger -----	1
Doenças metabólicas -----	2
Defeitos do Tubo Neural com alfa-fetoproteína aumentada ----	2

Em todos estes casos os casais optaram por uma interrupção voluntária da gravidez, com 2 excepções:

1 caso com Síndrome de Klinefelter (47,XXY), e outro com Micro-marcador (47XX+ mar).

Como técnica invasiva que é, a amniocentese tem associado um determinado risco de aborto, que este ano e em relação ao total de amniocentese efectuadas foi de 1,2% (10 abortos em 817 amniocentese).

Se considerarmos em separado as duas técnicas de colheita de liquido amniótico, vamos encontrar números muito dispares:

Em 786 amniocentese, 6 abortos (0,8% )

Em 31 amniofiltrações, 4 abortos (12,9%)

Este facto é justificável, não só por a amniocentese ser uma técnica nova e ainda menos experimentada, como, especialmente, por ser realizada no 1º trimestre de gravidez, altura em que a percentagem de abortos espontâneos é já de si mais elevada.

Como habitualmente, além das amostras colhidas no nosso Centro, são também processadas na Unidade de Citogenética do I.G.M. amostras de líquido amniótico colhidas noutros Serviços.

Estas amostras vieram do Hospital de Stº António, Maternidade Júlio Dinis, Hospital Stº Tirso e Hospital de Viseu, num total de 83 líquidos amnióticos.

Os motivos destas colheitas foram os seguintes:

Idade materna avançada.....	31
Ansiedade materna .....	4
Antecedentes de anomalias cromossómicas .....	4
Pais portadores de anomalias cromossómicas .....	1
Doença metabólica.....	1
Doença ligada ao cromossoma X.....	1
Anomalias ecográficas e/ou gestações de evolução normal .....	41

Anomalias encontradas:

Síndrome de Down (3X21) .....	2
Síndrome de Patau (3X13) .....	1
Síndrome de Turner (45,X) .....	4
Outras cromossomopatias .....	1

O número de amostras de líquido amniótico recebidas do exterior aumentou 87% em relação a 1992. Porquê?

Na grande maioria dos casos os líquidos enviados do exterior costumavam corresponder a anomalias fetais detectadas em exames ecográficos de rotina (\*).

Este ano contudo a Idade Materna Avançada assumiu-se com uma importância até aqui não habitual. Este facto traduz evidentemente uma informação cada vez maior e uma descentralização tão necessária quanto desejada por nós.

Mas a verdadeira descentralização não se esgota com as amniocenteses. Implica também uma prévia consulta com informação completa ao casal: o que vai fazer, para que serve, quais os riscos, etc.

Implica também o seguimento e a actuação nos casos de resultados anormais associados a patologias fetais graves.

É assim que compreendemos a descentralização do Diagnóstico Pré-Natal para os diferentes Hospitais Centrais, Distritais ou Regionais.

### 2.3 - Biópsias do córion

Com a implementação das amniofiltrações, o número de biópsias do córion efectuadas no nosso Centro tem vindo a diminuir, tal como já aconteceu em 1992.

Este ano foram realizadas 22, todas por via transcervical e com as seguintes indicações:

Idade materna avançada .....	16
Antecedentes de cromossomopatias .....	2
Anomalias ecográficas .....	4

Em 3 destas amostras não foi possível obter resultados.

---

(\*) - Com excepção de períodos curtos, em 1989 e 1990 em que recebemos muitos líquidos amnióticos da Maternidade Alfredo da Costa, por impedimento temporário do Instituto Ricardo Jorge.

Anomalias encontradas:

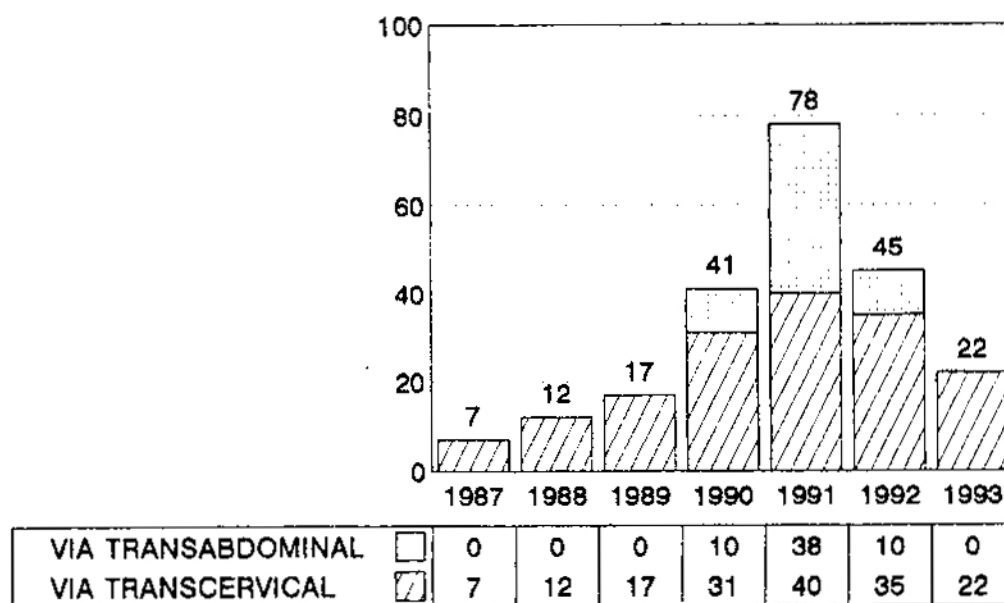
Triploidia ..... 1  
 Síndrome de Turner ..... 1

Foi feita a interrupção voluntária da gravidez nos casos em que se encontraram anomalias.

Houve 2 abortos imputáveis à técnica, o que equivale a uma taxa de 9,1%.

O número de colheitas de vilosidades coriônicas processado a partir de 1987 está esquematizado no gráfico seguinte.

**COLHEITAS DE VILOSIDADES DO CORION**



**Fig. 2**

#### 2.4 - Funiculocenteses

Foram efectuadas 8 funiculocenteses, em casos cuja gestação já estava muito adiantada e havia necessidade de obter um cariótipo fetal o mais rapidamente possível, por suspeita ecoográfica de anomalias.

Encontrou-se um caso de Trissomia 18 e outro de Trissomia 21.

Do Hospital de Stº António receberam-se 17 amostras de sangue fetal provenientes de gestações em que havia suspeita de anomalias ecográficas fetais, em gestações no final do 2º trimestre.  
Não se detectaram quaisquer anomalias.

## 2.5 - Exames ecográficos

Foram efectuados 2.301 exames ecográficos, sendo 1.331 feitos no Centro Hospitalar de Gaia (nível III) e 970 no Instituto de Genética (Nível I e II).

No Centro Hospitalar de Gaia foram ainda feitos os seguintes exames:

- Ecocardiografia fetal (\*) - 17
- Amnioinfusões - 3

Utilizou-se esta última técnica não só para melhorar o índice de visualização ecográfica para estudo morfológico em casos de oligoamnios marcado mas também num caso de rotura prematura de membranas, com finalidade terapêutica.

Foram encontradas as seguintes anomalias:

<u>Sistema nervoso central</u>	-	10
Espinha bifida (meningocelo/mielo meningocelo).....		6
Holoprosencefalia .....		1
Quistos dos plexos coroideus .....		3
Anencefalia .....		1
Microcefalia .....		1
Quistos aracroideus .....		1
Malformações de Dandy Walker .....		1

---

(\*) Exames feitos com a colaboração do cardiologista pediátrico Dr. A. Monterroso.

Aparelho Genito-Urinário - 20

Agenesia renal bilateral .....	1
Agenesia renal unilateral .....	2
Hiperecogenicidade renal .....	3
Rim multiquístico .....	2
Quistos renais .....	2
Ectasia piélica .....	5
Hidronefrose .....	4
Hidrocelo .....	1

Aparelho Cardio-Vascular - 4

Malformações cardíacas não especificadas .....	2
Transposição de grandes vasos .....	1
Tetralogia de Fallot .....	1

Aparelho Digestivo - 4

Obstrução intestinal .....	1
Calcificações hepáticas .....	1
Tumor abdominal (linfangioma) .....	1
Ileomeconial/peritonite meconial .....	1

Parede abdominal / diafragma - 3

Onfalocelo .....	1
Hérnia diafragmática .....	2

Tecidos moles - 6

Higroma quístico .....	6
------------------------	---

<u>Face</u>	-	4
Lábio leporino + fenda palatina.....		3
Retromicrognácia .....		1
<u>Extremidades</u>	-	15
Pé boto.....		7
Deformidade postural das mãos.....		6
Agenesia do rádio .....		1
Agenesia do antebraço e mão .....		1
<u>Outros</u>		
Ascite fetal.....		1
Total de fetos malformados.....		48
Total de malformações encontradas.....		81

### *3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO*

### **3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO**

O Centro de Diagnóstico Pré-Natal tem continuado a participar na formação médica pós-graduação, quer durante o internato geral quer durante o internato da especialidade.

Durante o ano de 1993, estagiaram nas nossas consultas os seguintes médicos:

#### **Consulta de Obstetria**

- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> de Fátima Soares - Interna do Hospital de Matosinhos
- Dr<sup>a</sup> Júlia Lopes - Assistente Hospitalar do Hospital de Guimarães
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> da Conceição Nunes - Interna do Centro Hospitalar de Gaia
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Claudina Carvalho - Interna do Centro Hospitalar de Gaia
- Dr<sup>a</sup> Rosa Abrantes - Interna do Hospital de Aveiro
- Dr<sup>a</sup> Irene Almeida - Interna do Hospital de Famalicão
- Dr. Agostinho Carvalho - Interno do Hospital de Viana do Castelo
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Luisa Almeida - Médica do Centro de Saúde de Barão do Corvo

#### **Consulta de Genética**

- Dr<sup>a</sup> Olimpia do Carmo
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Marcelina Carrilho
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Concepcicon Arantes
- Internas da Maternidade de Júlio Dinis
- Dr. António Barbosa
- Dr<sup>a</sup> Isabel Zenha
- Dr<sup>a</sup> Claudina Laura
- Internos do Centro Hospitalar de Gaia

**Palestras efectuadas:**

- No "1º Encontro de Núcleos de Diagnóstico Pré-Natal"

Beja, 11 a 13 de Março

**"Técnicas Guiadas pela U.S. na Obtenção de Produtos Fetais"**

Dr. Tiago Delgado

**"Núcleo de D.P.N. do Centro Hospitalar de Gaia"**

Dr. Serafim Gomes.

- Painel - "Outras Técnicas Específicas de Diagnóstico"

Presidente - Dr. Vaz Osório

**"O Laboratório de Genética"**

Drª Maximina Pinto

- Nas "IV Jornadas de Planeamento Familiar de Aveiro"

Aveiro, 21 e 22 de Março

1º Módulo - **"Diagnóstico Pré-Natal"**

Moderadora - Drª Maximina Pinto

**"Aconselhamento Genético e Diagnóstico Pré-Natal"**

Drª Ana Fortuna

**"Técnicas Invasivas de Diagnóstico Pré-Natal"**

Dr. Serafim Gomes

- Nas "VII Jornadas de Perinatologia da Maternidade Bissaya Barreto"

Coimbra, 6 e 7 de Maio

**Comunicações Livres - Moderador**

Dr. Serafim Gomes

**"A Equipa Multidisciplinar"**

Drª Maximina Pinto

- Na "I Reunião dos Hospitais Pediátricos"

Porto, 21 a 23 de Junho

**"Diagnóstico Pré-Natal dos Defeitos do tubo neural"**

Drª Maximina Pinto

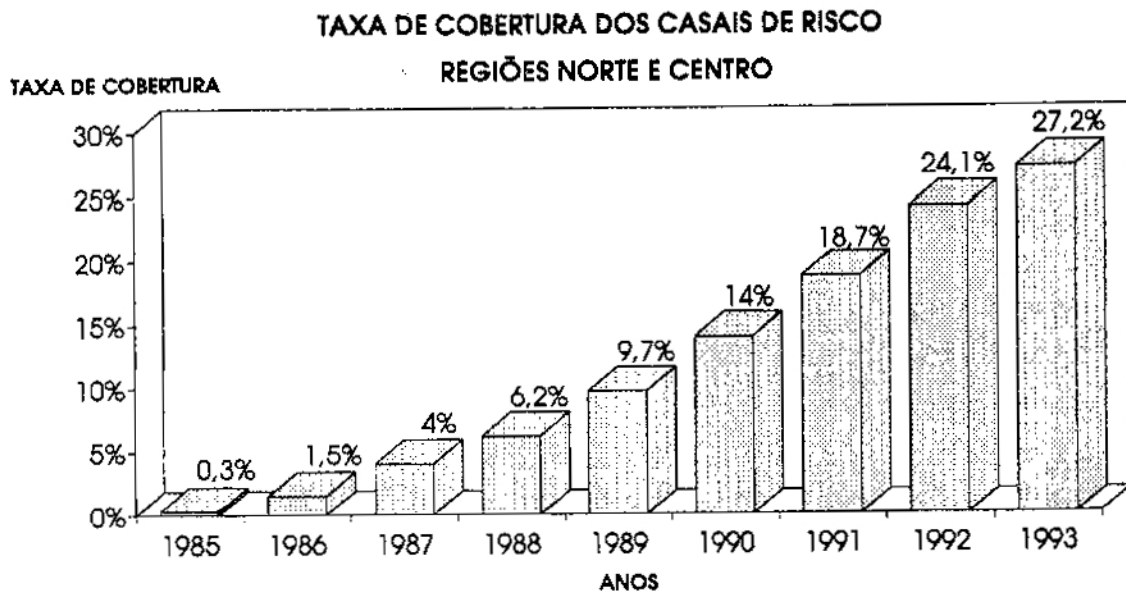
- No "2<sup>nd</sup> World Congress of Perinatal Medicine"  
Roma, 19 a 24 de Setembro  
**"Advances in Chromosomal Diagnosis"**  
Dr<sup>a</sup> Maximina Pinto
  
- Nas "I Jornadas de Obstetria Inter-Serviços - Hospital de S. Marcos"  
Braga, 21 e 22 de Maio  
**"Cordocentese"**  
Dr. Tiago Delgado
  
- "O Feto como Paciente"  
Maia, 2 a 4 de Dezembro  
**"Avanços no Diagnóstico Citogenético"**  
Dr<sup>a</sup> Maximina Pinto  
**"Avanços nas Técnicas Invasivas".**  
Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes  
**"Organização dum Centro de Diagnóstico Pré-Natal"**  
Dr. Vaz Osório
  
- No "Curso de Ecografia - Faculdade de Medicina do Porto - Serviço de  
Obstetria e Ginecologia  
Porto,  
**"Amniocentese e Biópsia do Córion"**  
Dr. Tiago Delgado

## *4 - CONCLUSÕES*

Este valor tem-se mantido sensivelmente constante ao longo dos últimos anos, e é bem elucidativo do apoio que o diagnóstico pré-natal pode dar a estes casais.

Os casais que nos procuraram desde 1985 deram já à luz, cerca de 2.500 crianças normais e saudáveis, resultantes de gestações que na sua maioria teriam provavelmente tido destino muito diferente sem o apoio dum Centro de Diagnóstico Pré-Natal.

A taxa de cobertura dos casais de risco nas Regiões Norte e Centro por nós efectuada é agora de 27,2%, e só com muita dificuldade poderá ser aumentada (**Fig. 3**).



**Fig. 3**

Conforme já atrás referimos, a capacidade de resposta do Centro d Diagnóstico Pré-Natal do Instituto de Genética Médica / Centro Hospitalar de Gaia atingiu praticamente o seu limite máximo.

O aumento constante do afluxo de casais em busca dum acolhimento amigo, dum aconselhamento correcto e dum diagnóstico eficaz vai concerteza continuar nos próximos anos, mas só com uma profunda alteração do nosso sistema de trabalho e com graves prejuízos para outras áreas da genética médica seria possível manter o ritmo de expansão verificado nos últimos anos.

O caminho para resolver este problema, passa, como já mais duma vez o afirmamos, pela criação de mais laboratórios de Citogenética e mais Serviços de Diagnóstico Pré-Natal, para lá dum melhor aproveitamento dos serviços já existentes, quer em equipamento quer em recursos humanos.

*UNIDADE DE REPRODUÇÃO  
MÉDICAMENTE ASSISTIDA*

## **UNIDADE DE REPRODUÇÃO MÉDICAMENTE ASSISTIDA**

### **INTRODUÇÃO**

A Unidade de Reprodução Medicamente Assistida continuou a desenvolver o seu trabalho em colaboração com o Serviço de Obstetrícia do Centro Hospitalar de Gaia, até ao dia 14 de Julho.

A partir dessa data, e dado que o referido Centro Hospitalar passou a dispôr de instalações laboratoriais próprias, cessou essa colaboração.

Entretanto terminaram as obras para as novas instalações da Unidade, que passou a dispôr duma sala de espera (comum ao Diagnóstico Pré-Natal), sala de trabalho com mesa ginecológica, ecografia, sala de recôbro e laboratório.

Foi também adquirido um novo microscópio com possibilidade de adaptação de câmara de incubação e sistema de micro-manipulação.

Em Novembro, foi estabelecido um protocolo de colaboração com o Serviço de Ginecologia do Hospital de Stº António, em tudo semelhante ao que anteriormente vigorava com o Centro Hospitalar de Gaia.

Esse protocolo já vinha a ser preparado pelas 2 Instituições desde o princípio do ano.

Em Março o Dr. Raul Vaz Osório especialista em Patologia Clínica, iniciou a sua preparação laboratorial com a Drª Helena Figueiredo.

Após algumas reuniões havidas com o Dr. Antero Torres, Director do Serviço de Ginecologia do Hospital de Stº António e com toda a equipa médica das 2 Instituições intervenientes no processo, ficou estabelecido iniciar as actividades a partir de Novembro/Dezembro de 1993.

## **Metodologia**

Manteve-se sem alterações significativas a metodologia utilizada o ano transacto.

## **Resultados:**

### **Fecundação "in vitro"**

	Ciclos	Punções	Transferências	Gestações
Ciclos	34			
Punções	88,3%	30		
Transferências	76,5%	86,7%	26	
Gestações	11,8%	13,3%	15,4%	4

As 30 punções efectuadas foram processadas no laboratório com os seguintes resultados:

Óvulos colhidos .....	192
Óvulos não fecundáveis .....	52
Taxa de fecundação obtida (%) .....	72,3
Embriões diploides .....	123
Taxa de poliploidia (%).....	11,4
Taxa de clivagem(%).....	70
Embriões transferidos .....	72
Embriões implantados.....	8
Taxa de implantação (%) .....	11,1

No total foram tratados 29 casais, tendo-se efectuado transferência de embriões em 25. Ocorreu gestação em 16% dos casos.

Em alguns casos efectuou-se a repetição de transferência no mesmo casal.

As indicações para FIV-ET encontram-se resumidas no quadro seguinte:

	Nº de Ciclos	Cancelados	Grávidas
Endometriose	4		
Factor tubar	20	2	1
Causa ideopática	3	2	
Factor masculino	6		3
Factor hormonal	1		

Verifica-se ser o factor tubar a causa maioritária que leva os casais a recorrerem a este tipo de reprodução assistida.

A idade média das mulheres que fizeram a fertilização "in vitro" foi de  $33,1 \pm 39$  anos.

A duração média da esterilidade nos casais que procuraram a consulta era de  $6,9 \pm 4,0$  anos.

#### **Inseminação Artificial Homóloga**

Foram efectuadas 3 inseminações artificiais, estando os resultados expressos no quadro seguinte:

Nº	Gestações	Abortos	Partos
3	1 - 33,3%	0	1

//

Os resultados acima referidos dizem respeito apenas ao período referente à colaboração com o Centro Hospitalar de Gaia.

Ac abrigo do protocolo de cooperação com o Hospital de Santo António, foram realizados dois ciclos de estimulação ovárica, tendo um destes sido cancelado. Foi pois realizada uma única colheita de ovocitos tendo sido conseguida a fecundação em quatro, sendo um triplóide. Efectuou-se a transferência de 3 embriões, não tendo havido sucesso na obtenção de gestação.

## **CONCLUSÕES**

Há poucas conclusões a tirar deste ano de trabalho. Terminou o ciclo de colaboração com o Centro Hospitalar de Gaia e iniciou-se a colaboração com o Hospital de Santo António.

Os resultados que se verificarem nos próximos anos ditarão o futuro desenvolvimento desta Unidade.

A Micromanipulação para resolução dos casos de esterilidade por factor masculino e a criopreservação de embriões são duas novas tecnologias a introduzir desde que o trabalho feito o justifique.

Dispomos agora das condições necessárias para o fazer, e continuamos abertos à colaboração com outros Hospitais da nossa região no sentido de implementar o desenvolvimento desta nova Unidade.



