

JORNADAS NACIONAIS

# FIBROSE QUÍSTICA

**15** NOV.  
2025

Auditório João Lobo Antunes,  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**LISBOA**

## A Genética na Fibrose Quística

Novo fluxograma do  
rastreamento neonatal em  
Portugal: Que impacto no  
diagnóstico?

Ana Marcão

# A Genética na Fibrose Quística

**Novo fluxograma do rastreio neonatal em Portugal: Que impacto no diagnóstico?**

Ana Marcão

## ÍNDICE

- Programa Nacional de Rastreio Neonatal
- Rastreio Neonatal da FQ: marcadores, algoritmos de rastreio e implementação a nível global
- Rastreio neonatal da FQ em Portugal: implementação, evolução e resultados

# Programa Nacional de Rastreio Neonatal

Programa voluntário de saúde pública, destinado a todos os recém-nascidos com nascimento em Portugal.

>99% cobertura nacional

Idade média de referenciação dos casos positivos: 10 dias

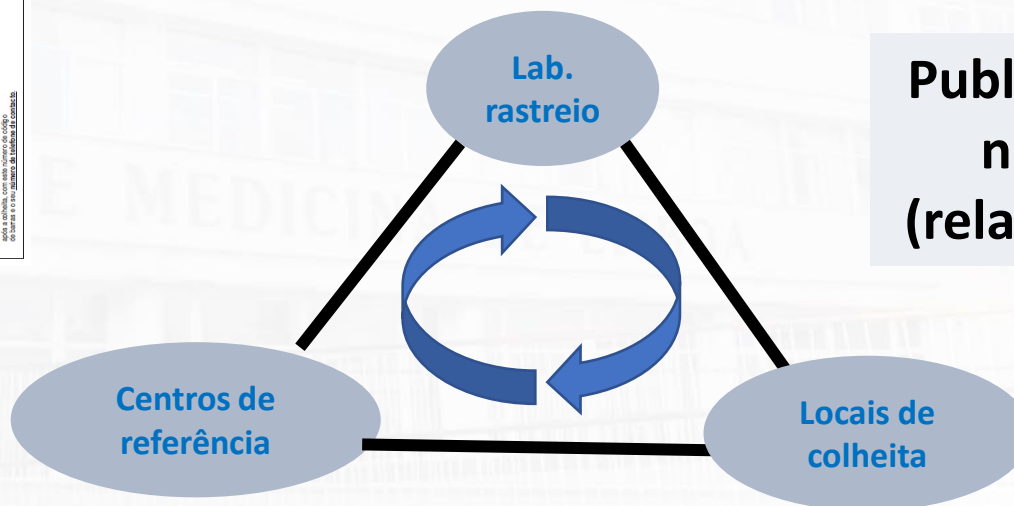
Um laboratório nacional  
**INSA – Porto**

350 amostras/dia  
85,000 amostras/ ano



PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL	
Se esta colheita for uma repetição, assinalar com uma cruz <input type="checkbox"/>	
Nome da Mãe: _____	
Endereço: _____ C. Postal: _____	
Localidade: _____	
Nascimento: _____	Idade Gestacional: _____ N.º Utente da Mãe (Obrigatório): _____
Colheita: _____	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> G
Alimentação - Peito <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/> Idarida <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Sexo <input type="checkbox"/> Gêmeos <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
Medicação - Qual? _____	
Local de Colheita: _____	Distribuição: _____
<p>COLABORE CONNOSCO</p> <p>no pezinho do bebé</p> <p>pois é estar o seu futuro</p>	
<p>ENVIAR PARA: INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE</p> <p>Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética</p> <p>Rua Alexandra Herouliano, 321</p> <p>4000-055 Porto</p> <p>Telex: 223 401 168 / 76 170</p>	

Cartão para colheita da amostra, após 36h de alimentação.



Publicação dos resultados normais na internet (relatório para impressão)



# Programa Nacional de Rastreio Neonatal

PKU	HC	MS/MS (24 DHM)	FQ	SCD	SMA	SCID (estudo piloto)
1979	1981	2004 - 2009	2013 - 2018	2021 - 2022	2022 - 2024	2025

Doença	Prevalência ao nascimento
DHM (24)	1: 2 232
HC	1: 2 752
FQ	1: 10 322
SCD	1: 2 136
SMA	1: 15 520
Total	1: 694

MCADD – (1: 6 603 RN)

**Resultados globais (1979 – 2024)**  
**4 309 181 de recém nascidos rastreados**  
**2 796 casos positivos**



# Rastreamento Neonatal da FQ

**Tripsina imunorreativa (IRT)**  
(Crossley *et al.*, 1979)



**Marcador primário do  
rastreamento neonatal da FQ**

**Baixa especificidade**

**Sensibilidade muito afetada  
pela idade do RN à colheita**



**Íleo meconial**

**Identificação do gene CFTR**  
(Kerem *et al.*, 1989; Riordan *et al.*, 1989; Rommens *et al.*, 1989)



**Rastreamento  
genético da FQ**

**Algoritmos de rastreio complexos!**

**IRT/PAP/DNA/EGA ou IRT/PAP/DNA/IRT**

**Proteína associada à  
pancreatite (PAP)**  
(Sarles *et al.*, 2005)



**Marcador bioquímico  
de 2ª linha, alternativo  
ao estudo genético**



# Rastreio Neonatal da FQ

Faz parte da maioria dos programas de rastreio neonatal organizados (países desenvolvidos: América do Norte, Europa, Australásia), mas mantém uma baixa implementação nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (poderá estar sub-diagnosticada).

**Austrália e Nova Zelândia:** primeiros países a incluir a FQ em programas nacionais (1981)

**US:** rastreio universal implementado em todos os estados desde 2010

**Canadá:** rastreio universal implementado em todas as províncias (2007-2018)

**América Latina:** Brasil, México, Uruguai, Argentina, Chile, Peru com implementação parcial, alguns com início recente.

**Ásia e Médio Oriente:** existem alguns estudos regionais, mas não está implementado de forma generalizada. Estudos efetuados recentemente levaram alguns países com maior prevalência identificada a considerar a implementação (Ex. Arábia Saudita, Emirados Árabes Unidos).

**África:** Alguns países do Norte de África e África do Sul com alguns estudos efetuados, mas não está incluído em nenhum programa universal de nenhum país Africano.



## Rastreamento neonatal da FQ na Europa

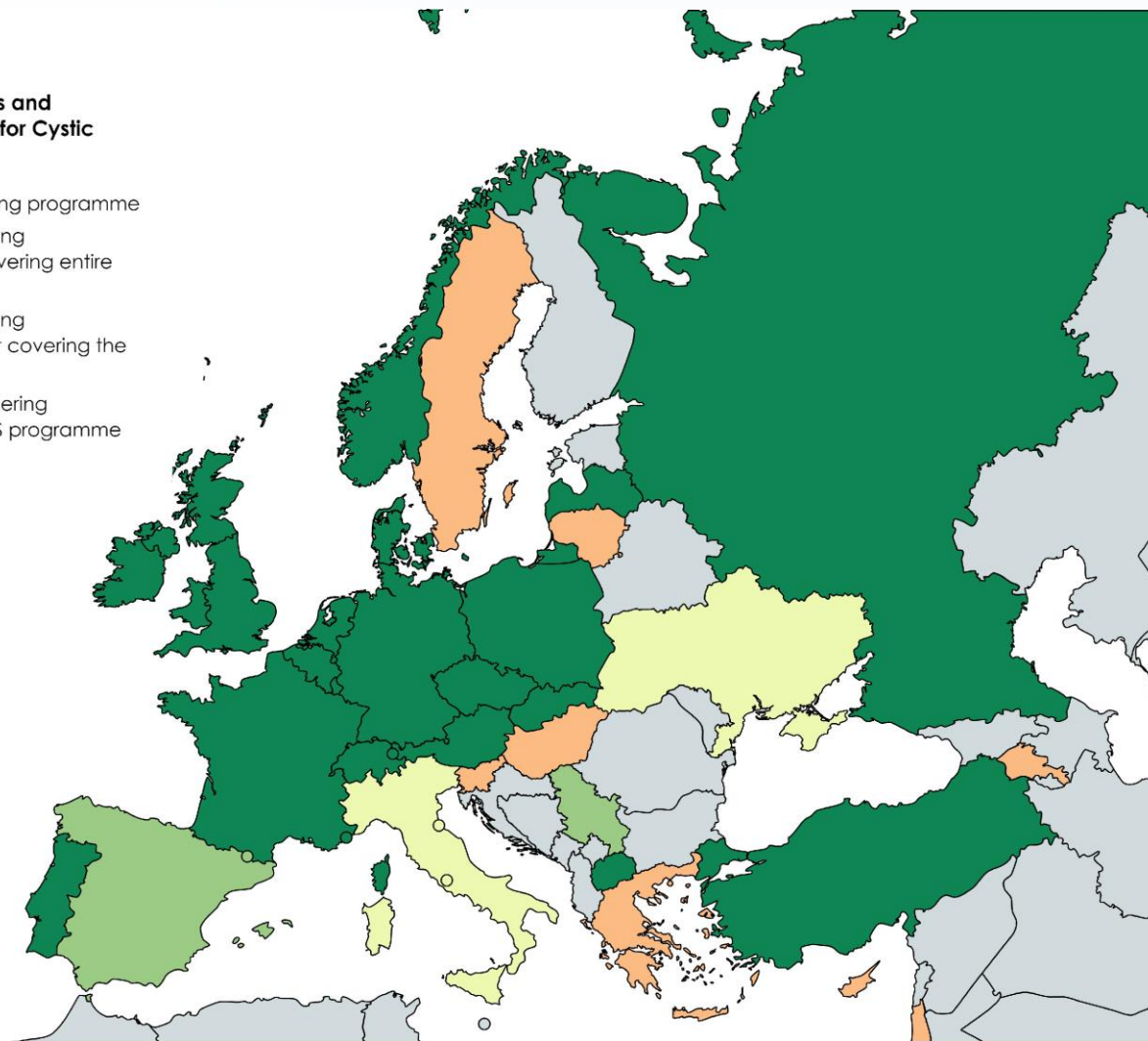
Implementado ou em vias de implementação na quase totalidade dos países europeus.

A maioria dos países tem programas nacionais, mas nem todos atingem os critérios de qualidade recomendados pela ECFS.

A sensibilidade tem vindo a melhorar (>95%), mas a especificidade e o valor preditivo positivo (PPV) mantêm-se, em muitos programas, abaixo do valor recomendado (PPV>30%).

### European Countries and Regions Screening for Cystic Fibrosis in 2022

- National screening programme
- Regional screening programmes covering entire country
- Regional screening programmes not covering the entire country
- Countries considering starting a CF NBS programme in the future



Created with mapchart.net

ECFS NSWG, Journal of Cystic Fibrosis, Volume 22, Issue 3, 484 – 495 (2023)





# Rastreio Neonatal da FQ em Portugal

## 1º Estudo piloto (1991-1995) - regional

**1989** - Proposta da Associação Portuguesa da FQ ao MS (1/06/89)

**1993** – 40 000 RN (**Grande Porto**) - 4 casos positivos FQ - incidência de 1:10 000

**1994** – 4 533 RN (**Região Centro**) – 86 RN apresentaram um IRT elevado / nos casos suspeitos estudou-se a mutação F508del e identificamos 9 casos de heterozigotia e 0 homozigóticos

**1995** – Este estudo ainda continuou mas em 1996 foi suspenso devido:

Baixa frequência da mutação F508del

IRT (marcador com alta sensibilidade mas baixa especificidade)

**Conclusão: aguardar melhor marcador de rastreio e tratamento eficaz. Não continuar estudo piloto para rastreio da FQ**



# Rastreio Neonatal da FQ em Portugal

## 2º Estudo piloto (2013-2016) - nacional

Projeto submetido ao Alto Comissariado da Saúde (2012) e financiado pela DGS (2013):

“RASTREIO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO PRECOCE DA FIBROSE QUÍSTICA EM PORTUGAL”

**Área de Intervenção:** Prevenção e Tratamento da Doença: Doenças Raras e Saúde Infantil

**Instituição proponente:** Associação Nacional da Tuberculose e Doenças Respiratórias (ANTDR)

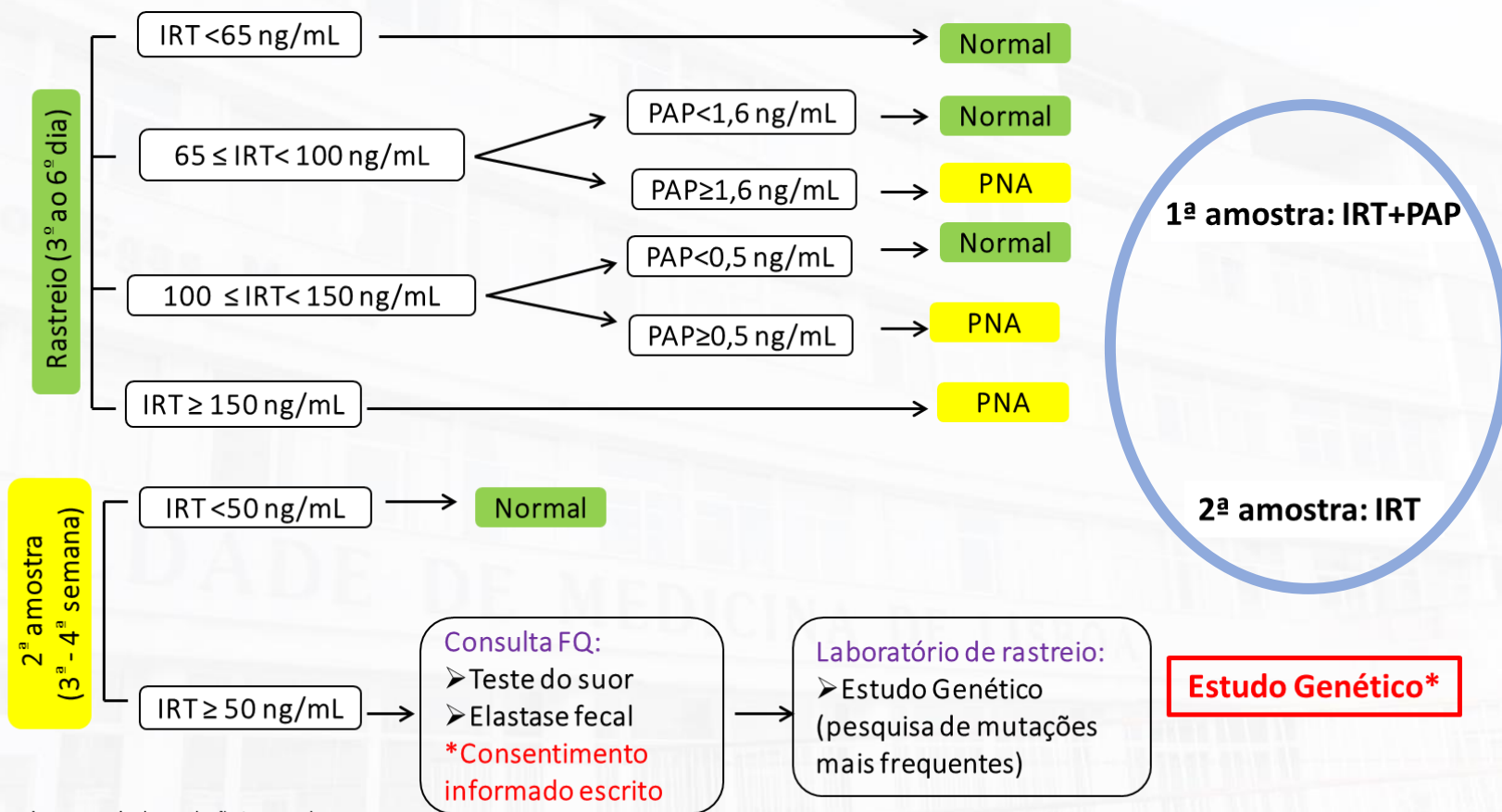
Estudo piloto nacional: 2013 – 2014 (80 000 RN)

Este estudo piloto foi prolongado até 2016 (PNRN, INSA).

**Integração oficial no painel nacional: 2018**



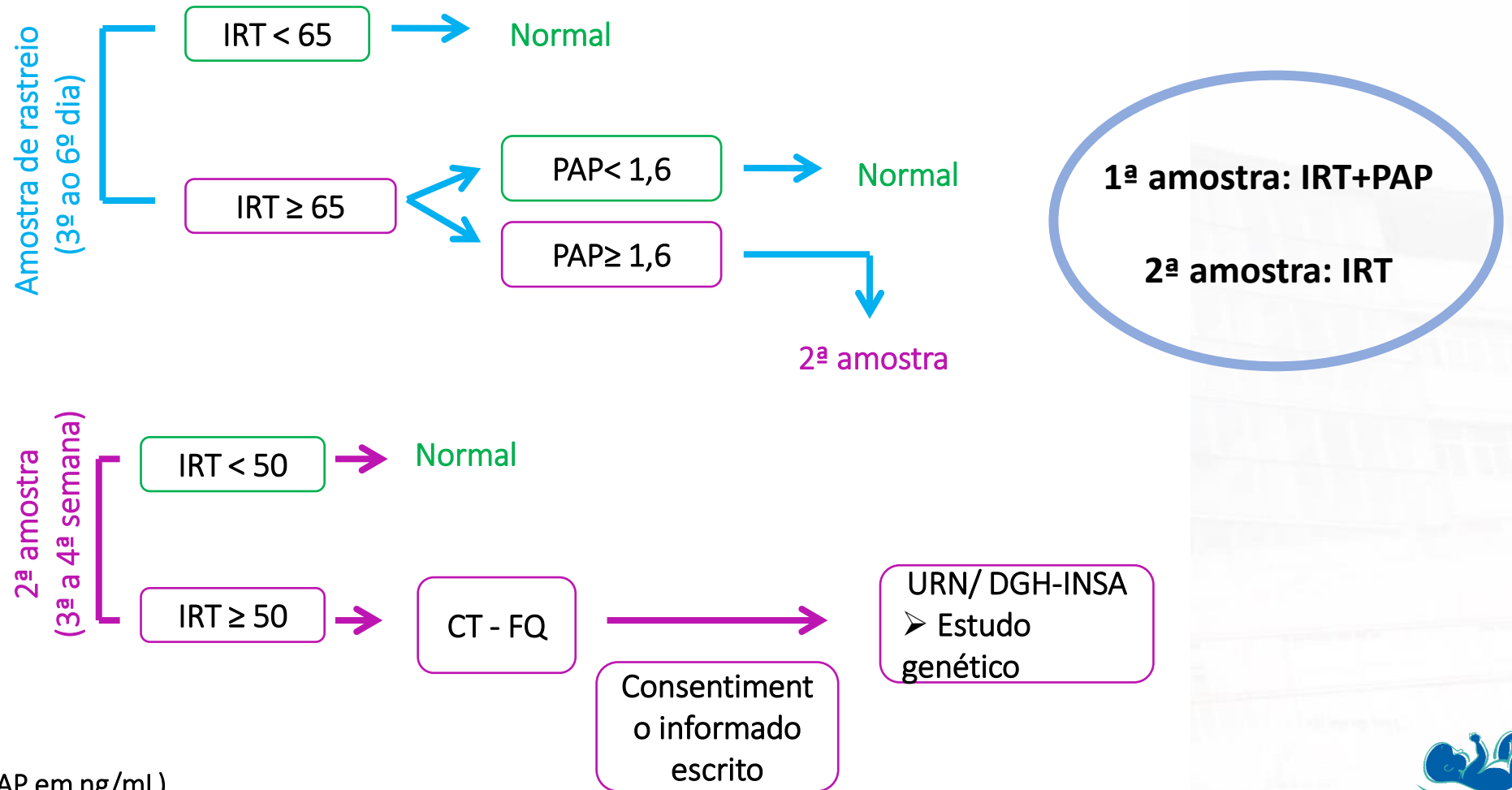
# Algoritmo do Rastreio Neonatal da FQ (2013-2016)



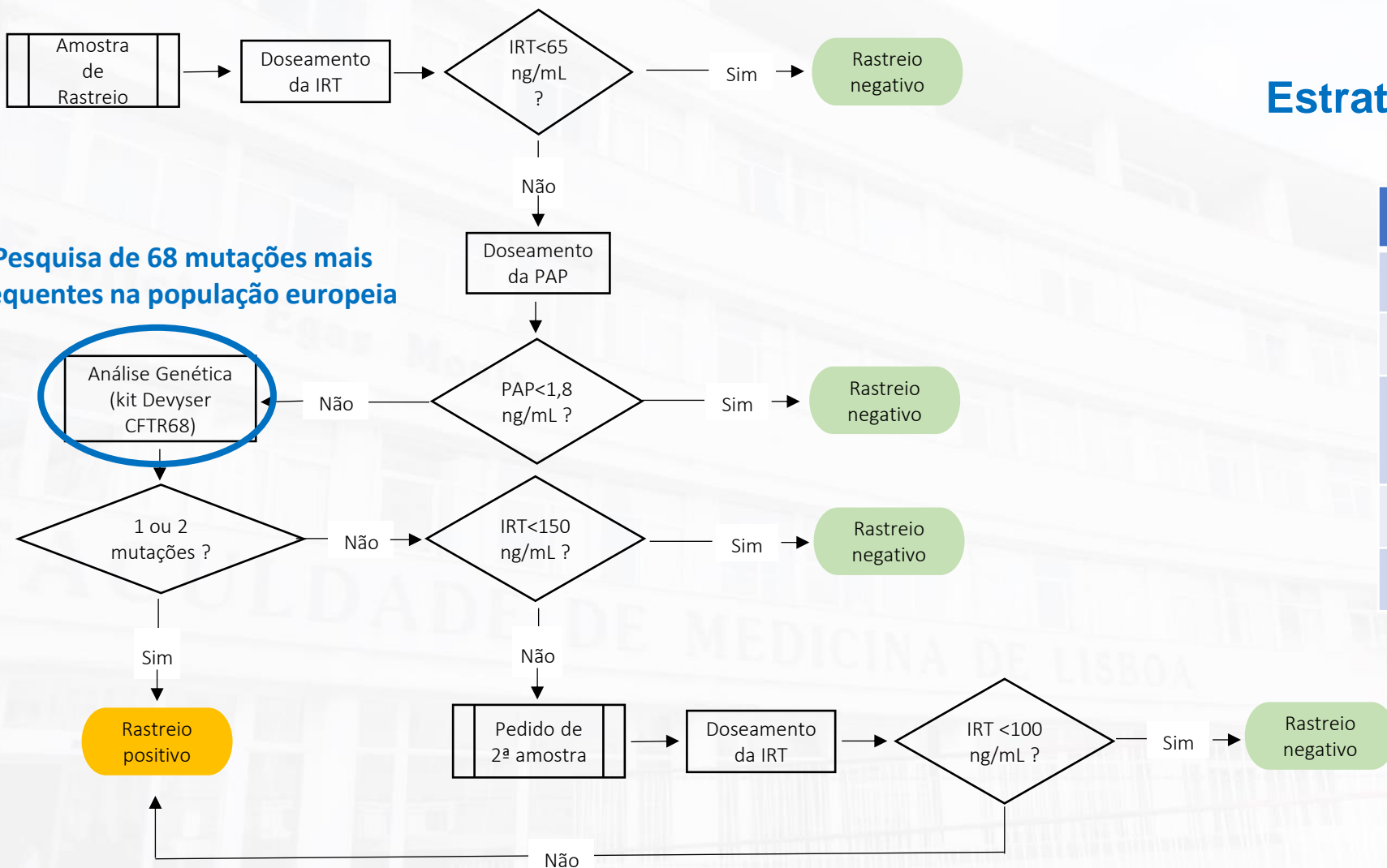
IRT e PAP: fluoroimunoensaio de resolução temporal



# Algoritmo do Rastreio Neonatal da FQ (2017-2022)



# Algoritmo do Rastreio Neonatal da FQ (2023)



Pesquisa de 68 mutações mais frequentes na população europeia

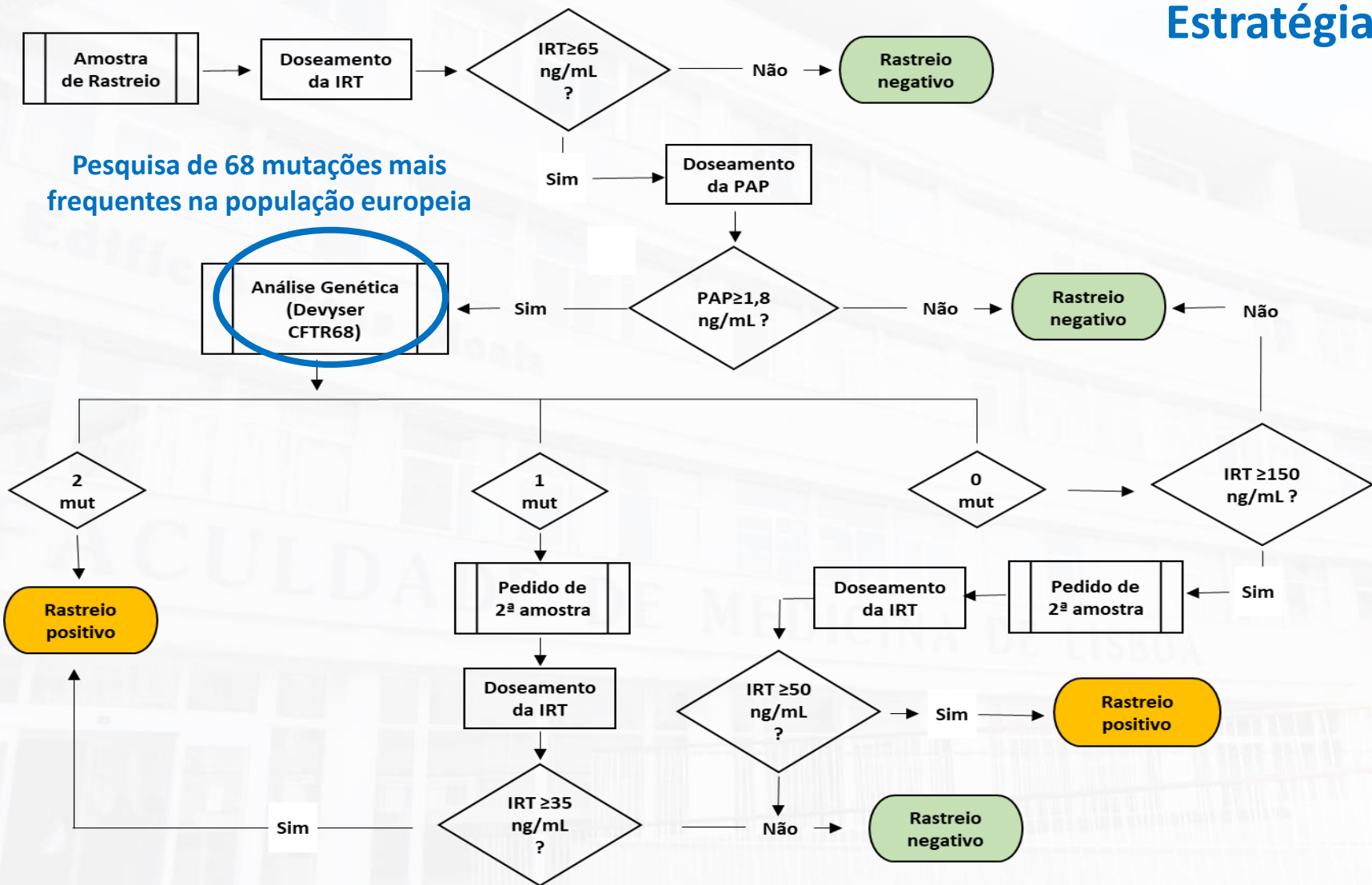
## Estratégia IRT/ PAP/ DNA

Ano	2023
RN estudados	85 764
PNA	0,05%
RN referenciados	11
Doentes	5
Portadores	5



# Algoritmo de rastreio da FQ (2024-2025)

Estratégia IRT/ PAP/ DNA/ IRT



Pesquisa de 68 mutações mais frequentes na população europeia

Análise Genética (Devyser CFTR68)



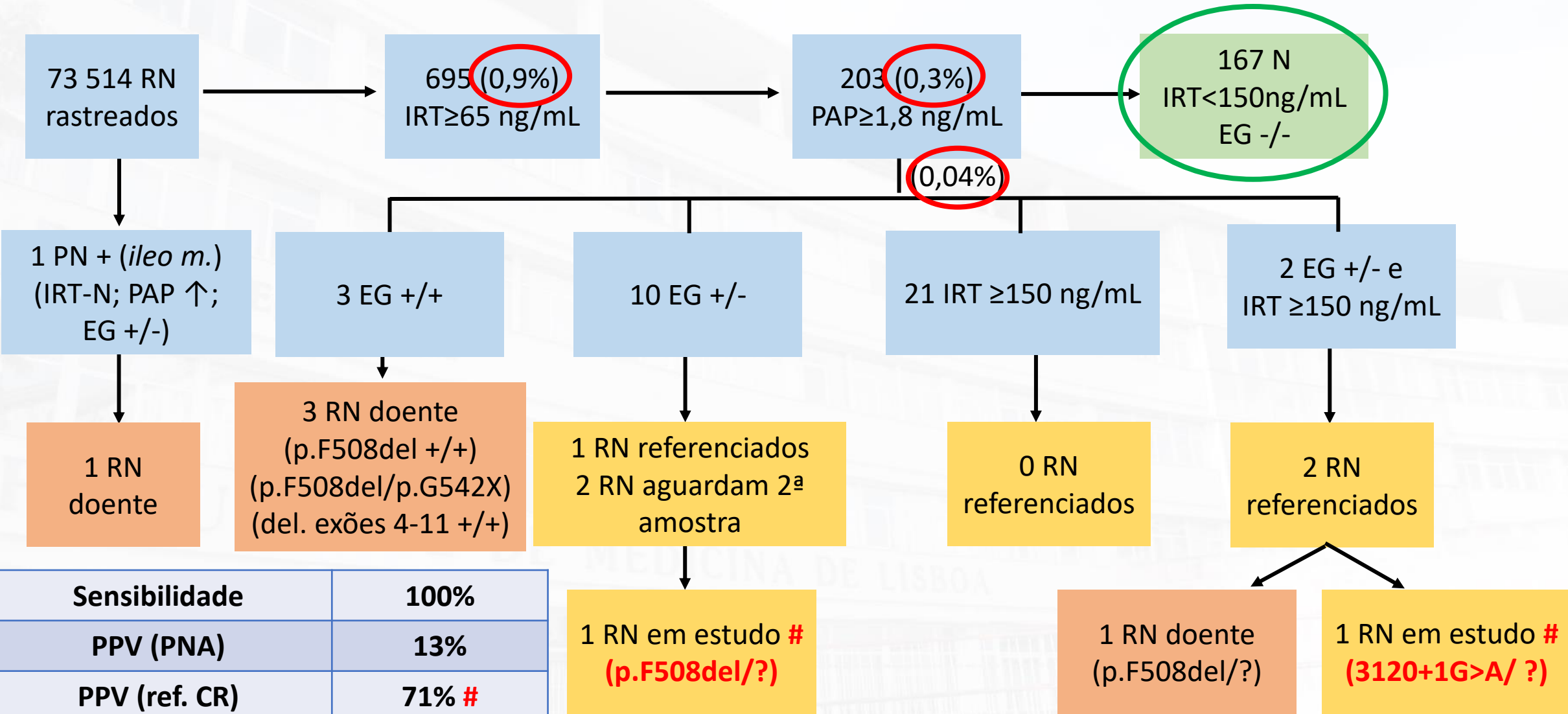
# Performance do Rastreamento Neonatal da FQ

Estratégia de rastreio	IRT/PAP/IRT (2017-2022)	IRT/PAP/DNA/IRT (2024)
Nº de RN rastreados	524 200	84 631
Pedidos de novas amostras (%)	0,3	0,04
Valor preditivo positivo (VPP)*	2,9	18
Sensibilidade*	95,3%	100%
Especificidade	99,7%	99,9%
Valor preditivo positivo (VPP)* para os casos referenciados	30	50
Prevalência ao nascimento	1: 11 649	1: 12 090

\* Sem contabilizar casos com íleo meconial



# Resultados de 2025 (jan-out)



<b>Sensibilidade</b>	<b>100%</b>
<b>PPV (PNA)</b>	<b>13%</b>
<b>PPV (ref. CR)</b>	<b>71% #</b>
<b>Idade de referenciação</b>	<b>28,1d (15-40)</b>

← Poderá ser reduzida para os casos com 2 mutações incluídas no kit CFTR68.

# Resultados Globais do Rastreio Neonatal da FQ em Portugal

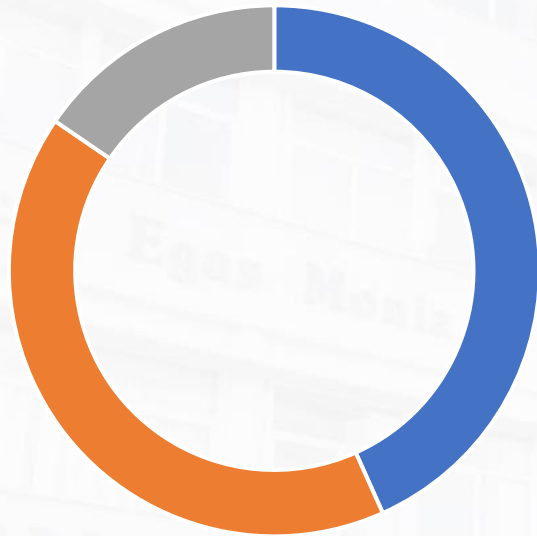
<b>Nº de RN rastreados (out 2013 - out 2025)</b>	<b>1 023 138</b>
<b>Nº de doentes confirmados</b>	<b>98+1CFSPID?</b>
<b>Prevalência ao nascimento</b>	<b>1: 10 440</b>

**Estratégia de rastreio atual: IRT/PAP/DNA/IRT**

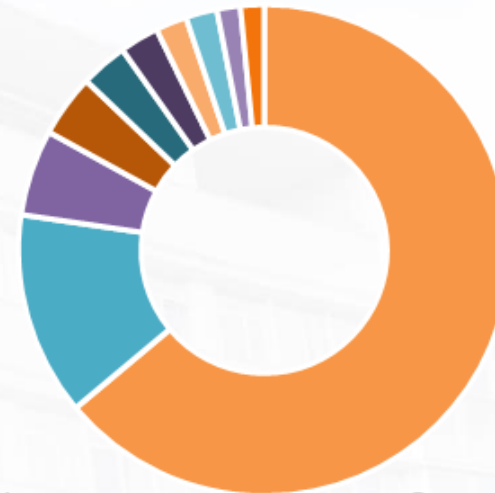
**Resultados do rastreio neonatal cumprem recomendações da ESCF**



# Perfil genético dos doentes Portugueses rastreados



- Homozigóticos p.F508del (43%)
- Portadores p.F508del (41%)
- Não portadores p.F508del (15%)



- p.F508del - 64%
- p.G542X - 5,7%
- p.R334W - 3,1%
- p.N1303K - 2,1%
- p.R1055C - 1,5%
- Outras mutações (<1,5%) - 13,4%
- ? - 4,1%
- p.A561E - 2,6%
- p.G85E - 2,1%
- p.L206W - 1,5%



# Conclusões

- O rastreio neonatal da FQ realiza-se a nível nacional desde 2013 (estudo piloto: 2013-2016; integração oficial no painel nacional de rastreio neonatal: 2018).
- A FQ apresenta em Portugal uma prevalência de 1: 10 322 RN, este valor apresentou ao longo destes 12 anos de rastreio neonatal, uma tendência decrescente. Alteração da base genética da população de RN com nascimento em Portugal?
- Desde 2013, já foram confirmados 93 doentes, maioritariamente referenciados antes dos 35 dias de vida, e para os quais foi possível uma intervenção terapêutica precoce.
- A inclusão do estudo genético no algoritmo de rastreio nacional veio permitir uma melhoria significativa da *performance* deste rastreio, com diminuição significativa dos pedidos de repetição (0,04% Vs. 0,3%) e dos casos não confirmados referenciados (PPV>50%), mantendo valores elevados de sensibilidade (>95%).
- A manutenção da PAP no algoritmo de rastreio permite diminuir o número de estudos genéticos efetuados, diminuindo assim o número de portadores e casos CFSPID identificados, e apresentando vantagens económicas.
- A mutação p.F508del apresenta nos doentes portugueses uma frequência alélica de 64%, sendo 43% dos doentes homozigóticos e estando esta mutação ausente em 15% dos doentes.
- Oito mutações, incluindo a p.F508del, apresentam uma frequência alélica >1,5% e 20 outras mutações foram identificadas com uma frequência<1,5%. Destas, 10 não são detetadas pelo kit CFTR68, mas apenas uma foi identificada em mais de uma família.
- A estratégia de rastreio atual (2024-2025) parece estar adequada à população portuguesa e será mantida no próximo ano.



JORNADAS NACIONAIS

# FIBROSE QUÍSTICA

**15** NOV.  
2025

Auditório João Lobo Antunes,  
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**LISBOA**

**MUITO  
OBRIGADO(A)**



[ana.marcao@insa.min-saude.pt](mailto:ana.marcao@insa.min-saude.pt)