

Rastreio Neonatal em Portugal

Ana Marcão

ana.marcao@insa.min-saude.pt

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Departamento de Genética Humana

Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética

04 de junho de 2025

Rastreio Neonatal

Breves notas sobre o rastreio neonatal

O que é? Como começou? Como evoluiu?

Rastreio neonatal em Portugal

Organização do Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN)

Doenças rastreadas

Colheita da amostra

Indicadores de qualidade do PNRN

Processamento e análise das amostras no laboratório

Rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

Rastreio do Hipotireoidismo Congénito (HC)

Rastreio da Fibrose Quística (FQ)

Rastreio da Drepanocitose ou Anemia de Células Falciformes (ACF)

Rastreio da Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Rastreio da Imunodeficiência Severa Combinada (SCID) – estudo piloto

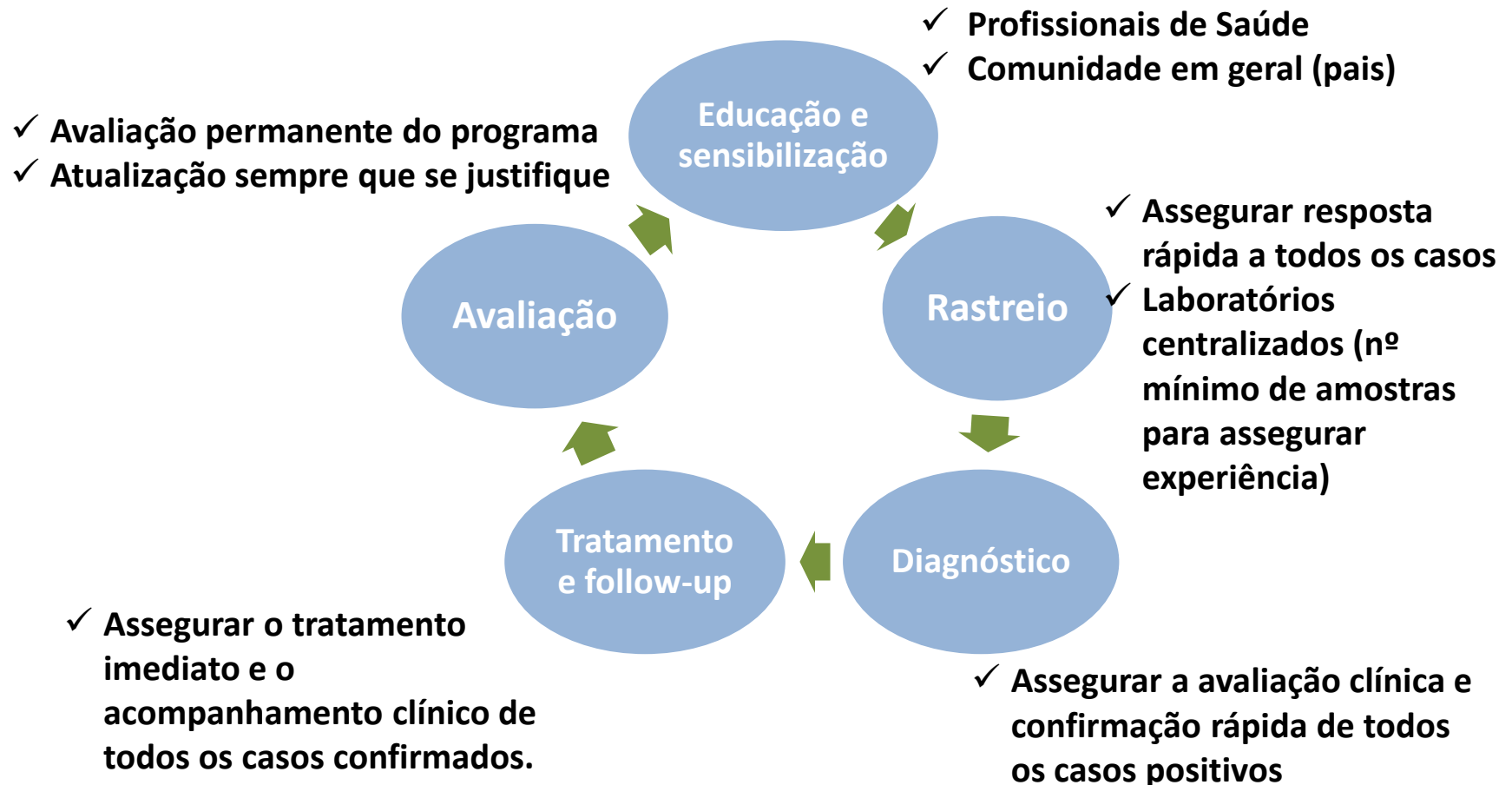
Futuro do rastreio neonatal: desafios e perspetivas

Rastreo Neonatal

- Programa de saúde pública; **sistemático, integrado e dinâmico**, destinado a todos os recém-nascidos.
- **Objetivo Principal: diagnóstico pré-sintomático de forma a instituir terapia precoce, com claros benefícios para o RN**

Programas de Rastreio Neonatal

Sistemáticos, integrados e dinâmicos



Rastreo Neonatal

1961 - 1963 - Rastreo da Fenilcetonuria (Robert Guthrie)

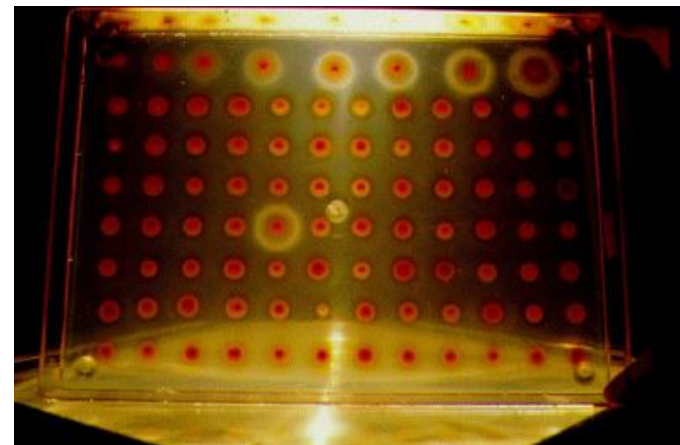
- DHM grave, mas detetável ao nascimento em período pré-sintomático
- Terapia eficaz, se iniciada precocemente (Bieckel, 1953)
- Técnica de rastreio rápida, específica, aplicável a grande nº de amostras (Guthrie & Susi, 1961) e economicamente aceitável para a comunidade
- Amostra estável, fácil de colher e transportar

A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS

Robert Guthrie and Ada Susi

Pediatrics September 1963, 32 (3) 338-343.

Teste de inibição bacteriana (*Bacillus subtilis*) para determinação da concentração de Phe em amostras de sangue seco em papel de filtro.



Fenilcetonúria

Aminoacidopatia: Doença hereditária do metabolismo da **fenilalanina**

Incidência: 1: 11 247 (PNRN, 2023)

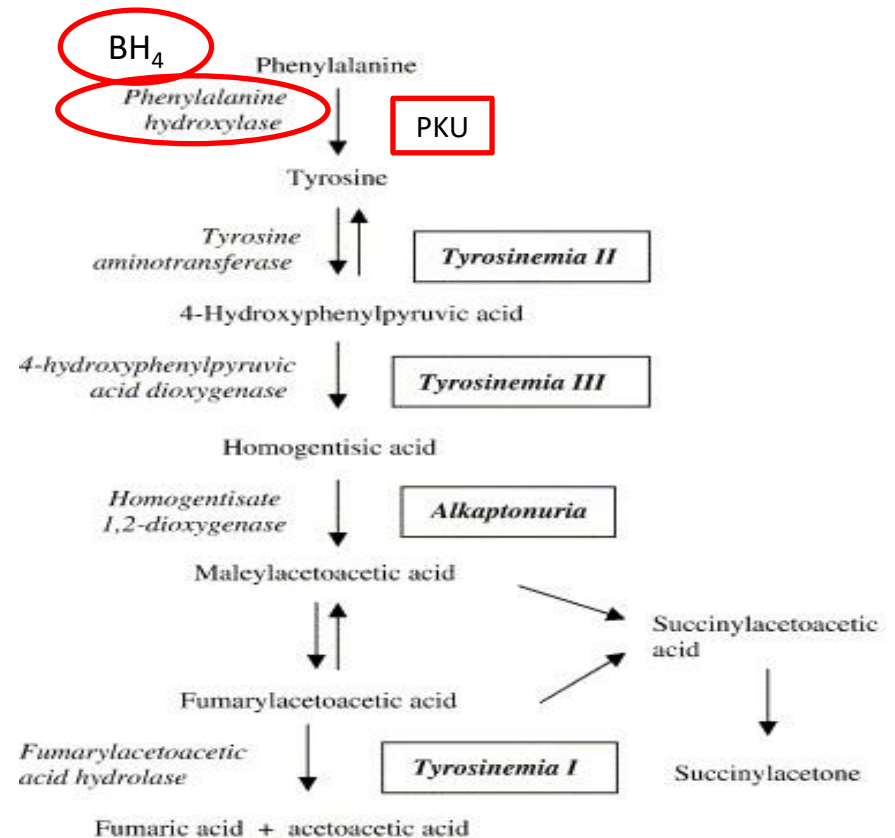
Diagnóstico: ↑ fenilalanina ↓ tirosina

Défice enzimático: **Fenilalanina hidroxilase** (gene PAH ou def. co-fator **BH₄**)

Sintomas: alterações irreversíveis no SNC, atraso de desenvolvimento psicomotor e cognitivo, alterações neurológicas e comportamentais, convulsões, microcefalia.

Tratamento: Dieta hipoproteica (restrição em fenilalanina), administração de BH₄ (teste individual de avaliação da resposta)

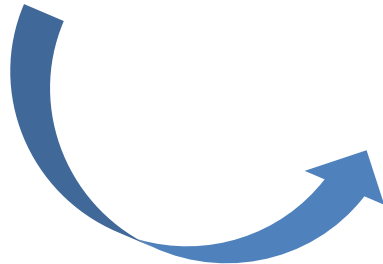
Via de degradação da Phe



Implementação temporal de rastreios

PKU

1961



GAL, GALK, UDP

Def. Biotinidase

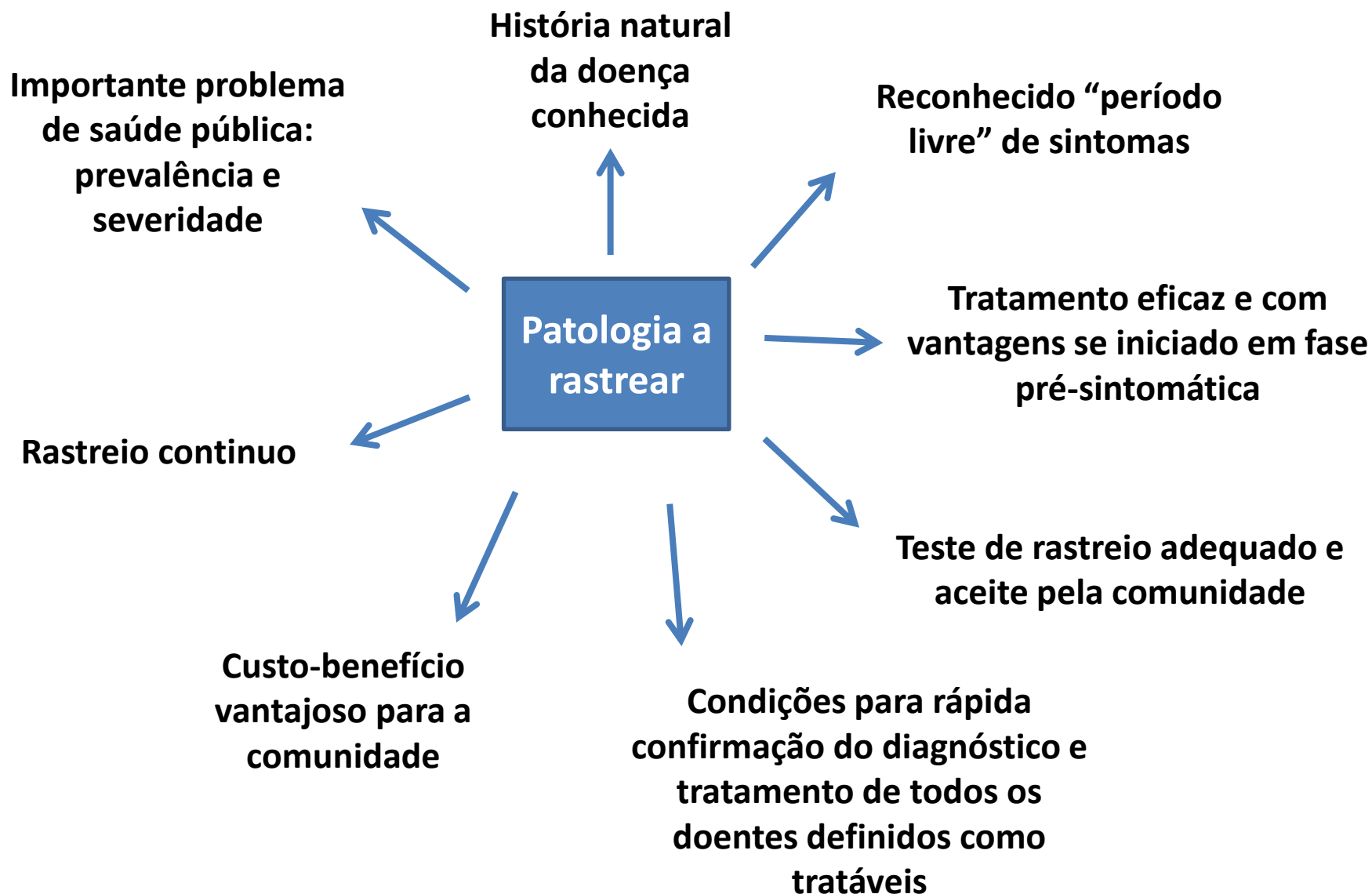
Hiperplasia Congénita das Supra-renais (CAH)

Drepanocitose

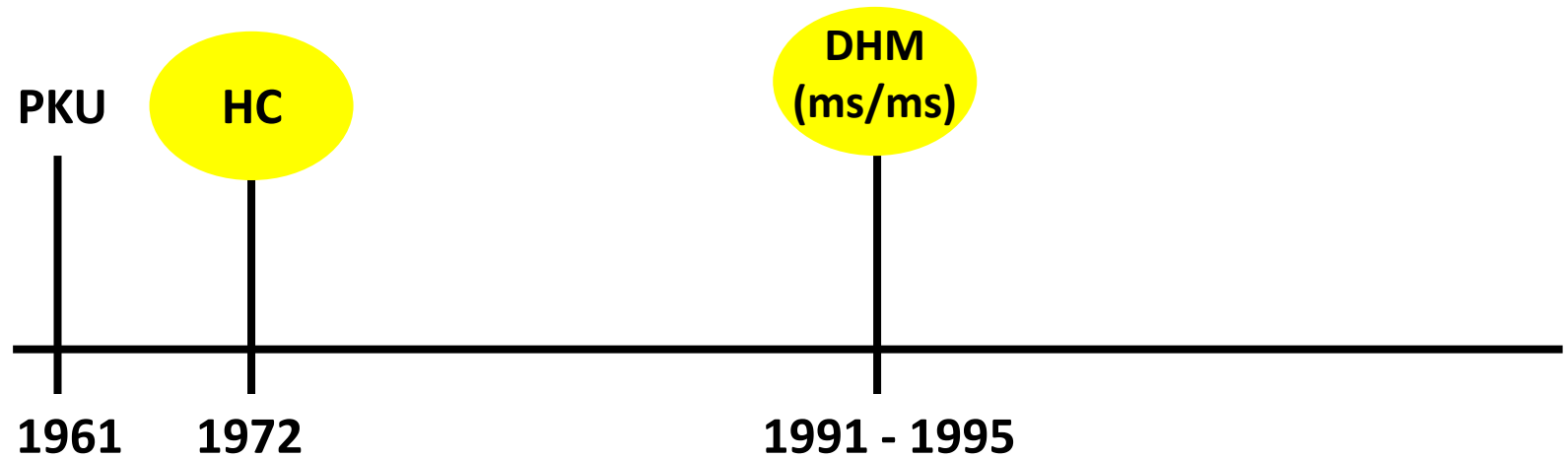
Fibrose Quística (FQ)

G6PD (...)

Critérios de Wilson-Jungner (1968)



Implementação temporal de rastreios





GAL, GALK, UDP
Def. Biotinidase
Hiperplasia Congénita das Supra-renais (CAH)
Drepanocitose
Fibrose Quística (FQ)
G6PD (...)


DHM – *ms/ms*

1990 – rastreio neonatal por *ms/ms*

1 amostra → 1 análise → 1 doença

 2020-09	Phe	PKU
 2020-09	TSH	HC

1 amostra → 1 análise → múltiplas doenças

 2020-09	Perfil <i>ms/ms</i> (AA+AC)	> 40 DHM
---	--------------------------------	----------

Aminoacidopatias (ciclo da ureia)
Acidúrias orgânicas

Doenças da β -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years

Anne Andermann, Ingeborg Blancquaert , Sylvie Beauchamp , Véronique Déry

Synthesis of emerging screening criteria proposed over the past 40 years

- The screening programme should respond to a recognized need.
- The objectives of screening should be defined at the outset.
- There should be a defined target population.
- There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.
- The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.
- There should be quality assurance with mechanisms to minimize potential risks of screening.
- The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.
- The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.
- Programme evaluation should be planned from the outset.
- **The overall benefits of screening should outweigh the harm.**

Rastreio Neonatal em Portugal



Dr Jacinto de Magalhães



Dr Rui Vaz Osório



**Instituto de Genética Médica
Dr Jacinto de Magalhães
(Rastreio da PKU - 1979)**



**Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge - Porto**

Rastreio Neonatal em Portugal

Despacho de 13 abril de 1981 – Primeira Comissão Nacional e Centro Coordenador Nacional para o Diagnóstico Precoce

Despacho nº 752/2010 – Aprovação do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

Despacho n.º 7276/2019, de 6 de agosto. Aprovação do Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN)

São objetivos específicos do Programa (Despacho n.º 7276/2019):

- a) Rastrear e diagnosticar precocemente, na criança, doenças hereditárias ou não, cujo tratamento evite atraso mental, doença física irreversível ou a morte;
- b) Encaminhar os doentes identificados para os Centros de Tratamento da rede nacional;
- c) Contribuir para a gestão integrada dos cuidados e a resposta às necessidades desses doentes e das suas famílias;
- d) Promover a investigação nessas doenças e a disseminação do conhecimento;
- e) Desenvolver intervenções que melhorem o conhecimento das doenças identificadas pelo rastreio na comunidade e entre os profissionais de saúde.

Programa Nacional de Rastreio Neonatal (PNRN)

- ✓ Divulgação do programa, sensibilização e formação
- ✓ Investigação e disseminação de conhecimento em Doenças Raras
- ✓ Protocolos de colaboração com associações de doentes
- ✓ Estreita colaboração com centros de colheita e centros de tratamento / centros de referencia



Mais questões?

Esta brochura não substitui as informações que podem, e devem ser prestadas pelo seu médico e outros profissionais de saúde. Caso pretenda, também pode contactar as instituições referenciadas no presente folheto.

Para mais informações:

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA)
Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética
Rua Alexandre de Gusmão, 321, 4000-055 Porto

Para qualquer dúvida pode contactar o Secretariado da Unidade de Rastreio Neonatal, através dos telefones:
223 461 360/ 223 461 176/ 223 461 170

Ou via e-mail: pn@inadecisprosa.gov.pt

Ou site: www.inisa.pt ou www.diagnosticoportugal.pt

Associação Portuguesa de Doentes com Imunodeficiência Primária (APDIP), www.apdip.pt

International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOP), www.iipop.org



INFORMAÇÃO AOS PAIS
Programa Nacional de Rastreio Neonatal



Rastreio Neonatal da Imunodeficiência Combinada Grave



- ✓ Elaboração e distribuição de folhetos informativos: rastreio neonatal, estudos piloto.
- ✓ Elaboração e disponibilização online de Relatório anual
- ✓ Publicação de artigos científicos em revistas da especialidade

Rastreio Neonatal em Portugal



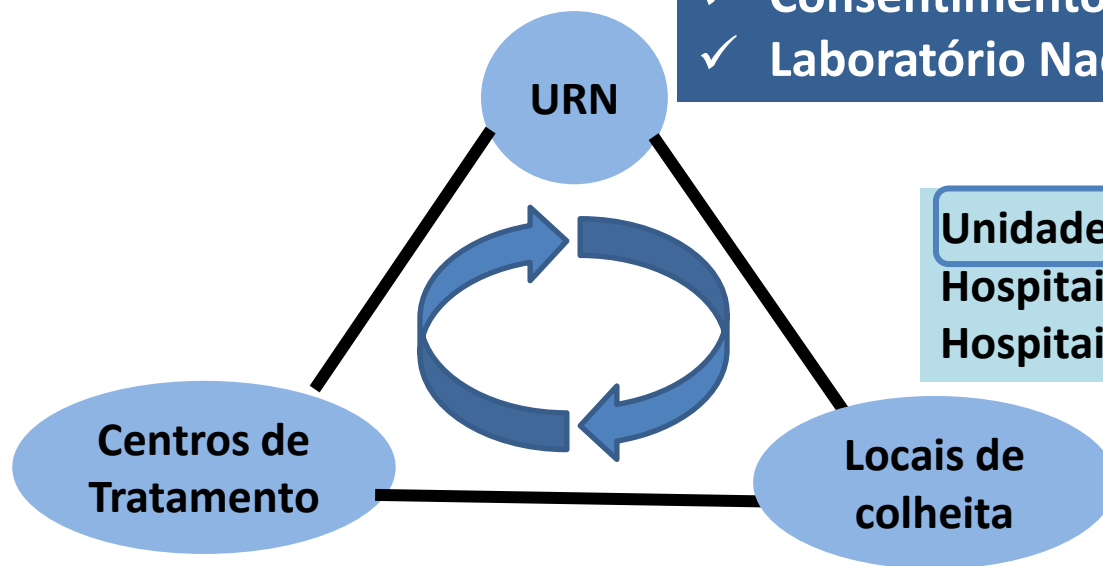
2678 doentes referenciados (PNRN, 2023)

Prevalência ao nascimento nacional global: 1:681 RN

Organização do Programa Nacional de Rastreio Neonatal

- ✓ Presidente (Presidente do INSA)
- ✓ Comissão Técnica Nacional
- ✓ Comissão Executiva

- ✓ Rastreio voluntário
- ✓ Consentimento informado implícito
- ✓ Laboratório Nacional (350/d)



Unidades de Saúde Familiar (75%)
Hospitais Públicos
Hospitais /Clínicas privados

- ✓ Hospitais Centrais com consulta especializada
- ✓ Centros de Referência

> 36h alimentação

Cartão de colheita para o Rastreo Neonatal




2022-08-31

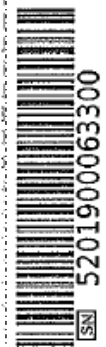
LOT 7153019W171

903™



DGH URN-IM21_03

PROGRAMA NACIONAL DO RASTREIO NEONATAL	
Se esta colheita for uma repetição, assinale com uma cruz <input type="checkbox"/>	
Nome da Mãe _____	
Endereço _____	
C. Postal _____ - _____	
Localidade _____	
Nascimento _____	Idade Gestacional _____
Colheita _____	Peso _____
Alimentação - Peito <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/>	Icterícia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Medicação <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Qual _____	Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Local de Colheita _____	Gêmeos <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> 3º
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">  <p>COLABORE CONNOSCO no pezinho do bebé pode estar o seu futuro</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>ENVIAR PARA:</p> <p>INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética Rua Alexandre Herculano, 321 4000-055 Porto</p> </div> <div style="text-align: right;"> <p>Seg. Soc. <input type="checkbox"/> ADSE <input type="checkbox"/></p> <p>Nº Beneficiário _____</p> <p>Nº Utente _____</p> <p>Telef. 223 401 168 / 18 / 70</p> </div> </div>	



Para os Pais
NOTA: CONSERVE ESTE TALÃO
 Confirme a recepção da ficha e o resultado do teste do seu filho em www.diagnosticoprecoce.pt duas semanas após a colheita, com este número de código de barras e o seu número de telefone de contacto.

Papel de filtro certificado para rastreo neonatal

- ✓ Cartões para colheita da amostra e folhetos informativos são enviados gratuitamente para todos os centros de colheita
- ✓ Código de barras único e número de telefone permitem acesso ao resultado

www.diagnosticoprecoce.org

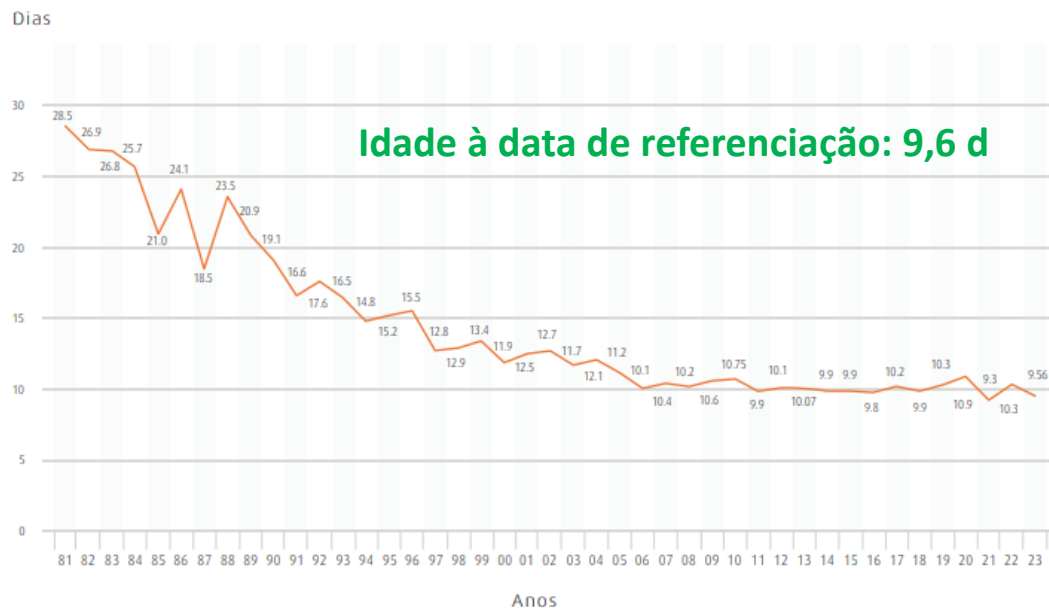
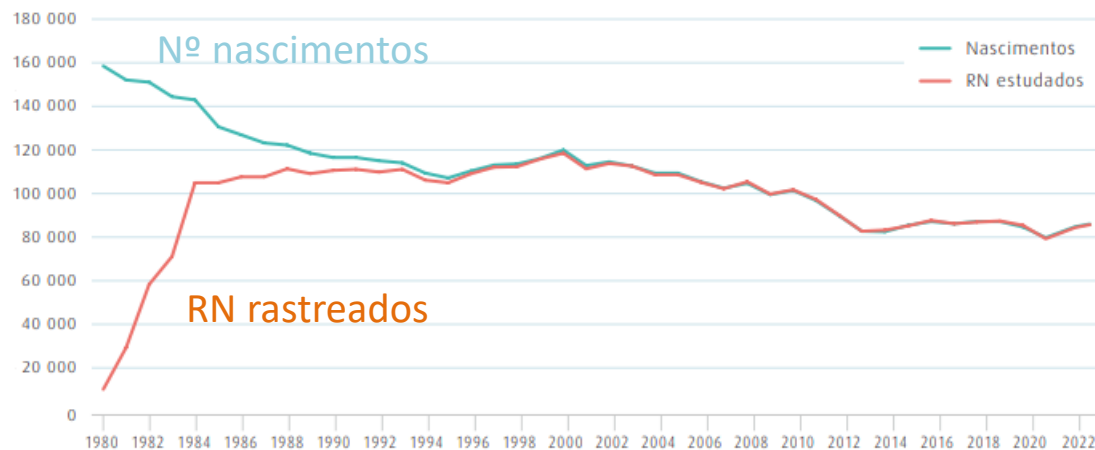
Colheita de amostra para rastreio neonatal

Picar com lanceta, nas zonas laterais do pé do RN, junto ao calcanhar



Avaliação anual e indicadores do PNRN

Taxa de cobertura: 100%



Avaliação anual e indicadores do PNRN

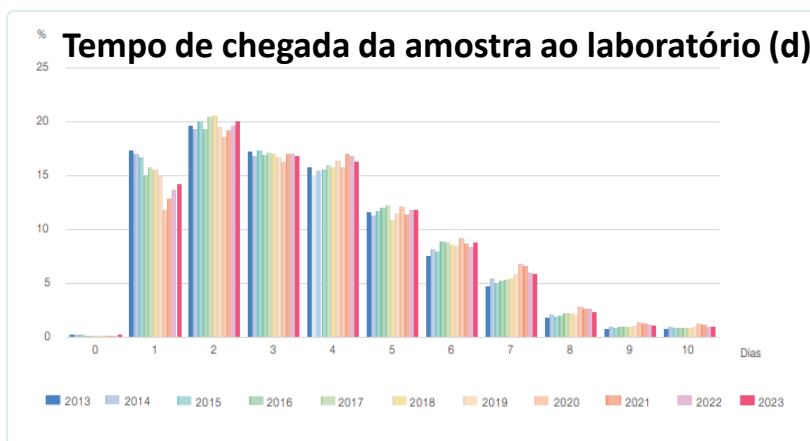


Figura 7 – Número de dias decorridos desde a colheita até à receção no secretariado do Laboratório (2013-2023).

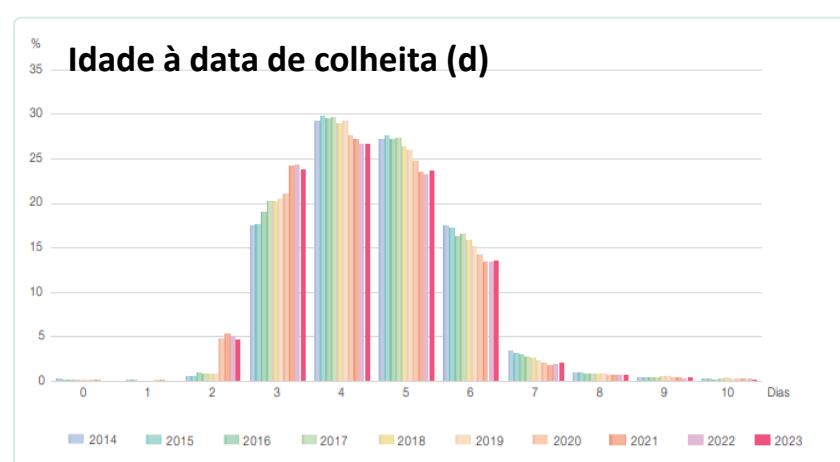


Figura 6 – Idade do recém-nascido na altura da colheita (2014-2023).

Relatório PNRN, 2023

- ✓ Prevalência ao nascimento das patologias rastreadas
- ✓ Taxa de falsos positivos e falsos negativos
- ✓ Taxa de repetição (valores alterados e amostras inadequadas)
- ✓ Visualização de resultados na internet
- ✓ Avaliação de satisfação dos pais

- Relatório anual do Programa
- Reunião anual da comissão Técnica Nacional
- Reunião anual com os Centros de Tratamento/ Referência



21ST INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF THE PORTUGUESE SOCIETY FOR METABOLIC DISORDERS

RAISING AWARENESS ON INHERITED METABOLIC DISORDERS

26th March | SPDM Working & Nutrition Groups Meeting
27th - 28th March | 21st SPDM International Symposium

SANA METROPOLITAN HOTEL, LISBON

FORTY-FOUR YEARS OF NEWBORN SCREENING IN PORTUGAL: NEW CHALLENGES, THE SAME COMMITMENT TO THE COMMUNITY

Ana Marcão, Carmen Sousa, Conceição Pinho, Diogo Ribeiro, Diogo Rodrigues, Fábio Guimarães, Helena Fonseca, Hugo Rocha, Ivone Carvalho, Lurdes Lopes and Laura Vilarinho
Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto

The National Newborn Screening Program (PNRN) is a systematic program aimed at all newborns (NB) born in Portugal, and currently screening for 28 conditions: Congenital Hypothyroidism (CH, since 1981), 24 Inborn Errors of Metabolism (IEM, since 2004), Cystic Fibrosis (CF, since 2013), Sickle Cell Disease (SCD, since 2021) and Spinal Muscular Atrophy (SMA, in pilot study since 2022). It was started in 1979, and for more than twenty years it only included PKU and CH screenings. Starting from 2004, other diseases were included, following technological developments and international trends. The addition of new conditions, the implementation of new screening strategies, the increasing genetic diversity of the Portuguese population, and the growing demands of modern society, represented important challenges to the program over the years.

More than 4,200,000 NB have been screened, using different strategies. Currently, immunological techniques (CH and CF), tandem mass spectrometry (IEM, since 2004), capillary electrophoresis (SCD), and genetic testing (CF and SMA) are used. A constant development and increasing quality control are carried out.

Over the 44 years of the PNRN's existence, many changes have been made at different levels, which lead to significant improvements in the program. These include organizational and screening strategies changes, together with the screening for new disorders.

Organizational changes: Communication with parents has been increasingly privileged, with the dissemination of information through the program's website and the distribution of flyers at collection centers, both regarding the program and the pilot studies underway. All information is currently disseminated in Portuguese and English, due to the increasing number of births to foreign parents.

Results have become available to the parents online, with the possibility of printing the respective report. This was an important achievement because it allows the parents to confirm that the samples have arrived at the laboratory and have been analyzed. An application is being tested that will allow even greater control of the arrival of samples at the laboratory, as it allows them to be recorded at the place of collection and tracked by the laboratory.

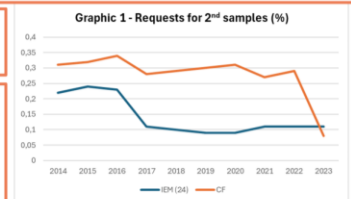
The collection date has been brought forward, which allows an earlier treatment. This is essential for some disorders in which there may be potentially fatal metabolic decompensation in the first few days of life or in which a delay in the treatment leads to irreversible consequences. It is currently recommended to do sample's collection from 36 hours feeding.

Patients are now referred for treatment to Reference Centers, for all the pathologies in which they are defined, thus guaranteeing excellent follow-up by multidisciplinary teams.

CH screening: Up to 4 additional samples are now recommended for newborns less than 32 weeks' gestation or less than 1500g weight, to avoid false-negative results due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary axis.

The cut-off values for TSH and T4 are currently 10,0 mU/L and 9,5 µg/dL. These values have been updated several times, in line with international recommendations, to avoid miss cases. Both determinations are accredited by IPAC, in accordance with Standard NP EN ISO 15189, since 2015.

IEM screening: Since 2004, some changes have been made to several cut-off values to increase sensitivity and specificity. With the introduction of second-tier testing in 2017, the performance of this screening has improved significantly, with a substantial decrease in the rate of new sample requests (Graphic 1).



CF screening: Until 2022, this screening had the highest rate of requests for new samples, in spite of 2nd tier test (PAP) introduction. With the inclusion of the genetic study into the screening algorithm, this number has decreased significantly (Graphic 1 and Figure 1). IRT and PAP determinations are accredited by IPAC, in accordance with Standard NP EN ISO 15189, since 2019. The genetic epidemiology of CF seems to be changing in Portugal, probably due to the recent modifications in our population, and this will probably bring new implications in our screening strategy.



Figure 1 - CF screening since 2024

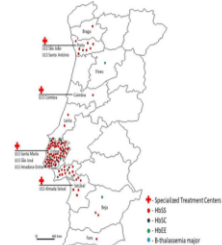


Figure 2 - Patients identified in SCD screening

Table 1 - Birth prevalence of disorders included in PNRN

Disorder	Birth prevalence
IEM (1979*, 2004)	1: 2 225
CH (1981)	1: 2 207
CF (2013)	1: 10 058
SCD (2021)	1: 2 053
SMA (2022)	1: 14 515
Total	1: 681

*Only PKU

SCD screening: After a regional pilot study, SCD screening started nationally and, as expected due to recent immigration events, several patients have been already identified outside Lisboa/ Setúbal regions (Figure 2). SCD incidence in Portugal is significantly higher than expected from former results (Table 1), but is according with recent immigration patterns.

The authors would like to thank all the clinicians who collaborate with the PNRN and all the families who participated in the program and agreed to take part in the pilot studies carried out.

References



PNRN – Resultados 2023

RN estudados	85 764
Taxa de cobertura	100%
Casos positivos	136
Amostras colhidas até D3	28%
Dias em trânsito (≤3d)	50%
Comunicação do resultado (dias)	9,6
Visualização do resultado	54%
Taxa de repetição (valor alterado)	0,32%

SMA screening: this was the first genetic screening implemented in Portugal. Using the same methodology, a pilot study for SCD screening will be started next April 1st.

The PNRN is a dynamic program in constant evolution. Over 2,700 positive cases have been identified and referred to specialized clinical centers, enabling timely therapeutic interventions, and thus benefiting both newborns and their families. The continuous update of screening programs, with incessant adaptation to new technological challenges and to the needs of the community, is essential for their success.