

Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2005

Comissão Nacional para o
Diagnóstico Precoce

Relatório de Actividades em 2005

ÍNDICE

1 – Introdução	-----
2 – Desenvolvimento do Programa	-----
3 – Comissão Nacional	-----
4 – Assistência aos Doentes	-----
5 – Resultados	-----
6 – Conclusões	-----
7 – Nota Final	-----
8 – Publicações científicas da Equipa	-----
9 – Anexos	-----

INTRODUÇÃO

1 – Introdução

2005 foi o ano da consolidação para as inovações introduzidas no ano anterior: a tecnologia do Tandem-Mass aplicada ao rastreio e a informação aos pais dos resultados normais do rastreio via internet.

Relativamente ao rastreio alargado, foram testados os aspectos técnicos e organizativos, a aplicação “NeoScreen” foi melhor adaptada às nossas necessidades e a acção do rastreio foi alargada para lá da região norte, a toda a região centro.

Quando estiverem concretizadas as condições consideradas necessárias, este rastreio será alargado a todo o país, o que se prevê venha a acontecer nos primeiros meses de 2006.

Os casos de DHM detectados foram atempadamente orientados para os hospitais de referência, todos os diagnósticos foram clinicamente confirmados e foi possível estabelecer em tempo útil a terapêutica adequada.

O esquema inicialmente proposto funcionou e os factores mais críticos e importantes para o sucesso deste tipo de rastreio, eficácia e boa colaboração entre o laboratório e a clínica, decorreram também sem problemas.

Relativamente aos resultados dos testes na internet, e dado tratar-se do primeiro ano em que este serviço foi disponibilizado ao público, surgiram como esperávamos algumas dificuldades, que progressivamente foram sendo resolvidas. Ainda no período experimental, foi necessário, conforme anteriormente referimos, substituir o programa do código de barras. Posteriormente houve necessidade de alterar os prazos para lançamento dos resultados, devido aos possíveis atrasos em períodos de férias.

Alterou-se também a informação a dar pais, lembrando que quando é detectada uma doença eles serão avisados directamente e bastante mais cedo, em média aos 12/13 dias de vida do bebé.

Criou-se também um endereço electrónico, pe@diagnosticoprecoce.org através do qual os pais poderão contactar connosco sempre que surjam dúvidas, de forma a que estas sejam esclarecidas o mais rapidamente possível.

Foi ainda aumentado de dois para três meses o tempo de permanência dos resultados “on line”.

O sistema ainda não está perfeito, mas enquanto o número de correios electrónicos recebidos com dúvidas expressas pelos pais vêm diminuindo, a nossa eficácia nas respostas tem progressivamente aumentado.

Há pois que continuar a trabalhar para que em 2006 sejam cumpridas todas as metas a que nos comprometemos.



**DESENVOLVIMENTO
DO PROGRAMA**

2 – Desenvolvimento do Programa

Conforme estava previsto, iniciou-se em Março deste ano o rastreio piloto de mais 13 Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) utilizando a espectrometria de massa em *tandem* (MS/MS).

Dentre os cerca de 50 parâmetros possíveis de obter, seleccionamos os que nos permitem diagnosticar as seguintes patologias: Leucinose, Acidúria arginino-succínica, Citrulinemia, défices de MCAD, LCHAD, VLCAD, CPT I, CPT II e Acidúrias propiónica, metilmalónica, isovalérica, 3-hidroxi-3metilglutárica e glutárica tipo I, tendo sido o principal critério de escolha o facto de todas estas doenças serem susceptíveis de tratamento.

Começamos esse rastreio pela Região Norte (distritos do Porto, Braga, Viana, Vila Real e Bragança), estendendo-o progressivamente aos distritos de Aveiro, Viseu, Guarda, Santarém, Castelo Branco, Coimbra e Beja. Este último distrito foi incluído devido à elevada concentração de população cigana e conseqüente maior probabilidade de encontrarmos certas patologias, como défice de MCAD ou outras.

Durante todo o ano o rastreio da Fenilcetonúria foi feito em paralelo pelo método enzimático (quantase) e pelo “tandem-mass”, devendo o primeiro ser abandonado durante o ano de 2006.

A partir do mês de Agosto iniciou-se o rastreio da Tirosinemia tipo I, possível após a montagem da técnica para doseamento da succinilacetona (rastreio a dois tempos).

No princípio de Maio efectuou-se em Panxón, a reunião anual da Associação de Fenilcetonúria da Galiza. Como habitualmente esteve presente uma delegação portuguesa, com técnicos, pais e doentes, colaborando activamente quer na área científica quer no convívio social e na troca de experiências para resolução de problemas comuns.

Em Agosto realizou-se também em Panxón, o já tradicional acampamento de férias para crianças com Fenilcetonúria ou outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, com a presença de alguns jovens portugueses.

De 11 a 13 de Novembro realizou-se em Lisboa o “VI Encontro Nacional da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças Hereditárias do Metabolismo” (APOFEN).

Enquanto os jovens passaram estes dias em alegre convívio, com jogos, museus, jardim zoológico, etc., os pais, médicos e outros técnicos envolvidos no programa de rastreio procuravam resolver os problemas que mais os preocupam neste momento.

O tema central do debate foi a falta de unidades hospitalares de doenças metabólicas preparadas para tratar e eventualmente internar doentes adultos. Na realidade as unidades existentes estão todas ligadas a serviços de pediatria, e praticamente todos os médicos especializados nesta área são pediatras.

Ora a verdade é que com todos os progressos verificados no tratamento destas doenças, há já em Portugal vários jovens com mais de 15 anos que não têm encontrado nos serviços hospitalares existentes condições de atendimento compatíveis com a sua idade. De realçar a intervenção do Dr. Aguinaldo Cabral, que frisou bem este problema não ser só português, mas também de muitos outros países que actualmente se deparam com a mesma situação.

Para lá das diversas propostas apresentadas, ficou assente que esse tema deveria ser levantado na próxima reunião do Grupo de Trabalho do Diagnóstico Precoce, dado a ele pertencerem médicos das principais unidades de doenças hereditárias do metabolismo do nosso país.

Outro problema muito debatido durante o encontro foi o da actual gratuitidade dos alimentos hipoproteicos.

Em Março deste ano foi publicado em Diário da República o despacho n.º 5645/2005 que estabeleceu a comparticipação do Ministério da Saúde em 100% nos custos de uma série de novos produtos dietéticos com carácter terapêutico utilizados no tratamento das DHM.

Essa comparticipação foi extensiva a todos os produtos dietéticos hipoproteicos que anteriormente beneficiavam de uma comparticipação de 50%, o que na verdade era manifestamente insuficiente. Depois de muitos anos de lutas e propostas com pedidos de comparticipação a 80 ou a 100%, o ministério autorizou esta última. Foi óptimo para estes doentes, que muitas vezes deixavam de cumprir a sua dieta por manifesta falta de condições económicas para o fazer, mas veio também criar situações novas e complicadas.

O consumo aumentou bastante mais do que o previsto, levando inclusivamente a algumas rupturas de “stocks” de produtos dietéticos hipoproteicos.

Sentiu-se pois necessidade de discutir este problema com os pais, no sentido de todos juntos assumirmos as nossas responsabilidades e disciplinar os pedidos de forma a que cada família faça as suas previsões para o consumo mensal sem exageros, e que todos possam beneficiar deste novo sistema sem desperdícios e com justiça.

A recepção por parte dos pais a estas ideias foi muito boa e estamos convencidos que no próximo ano as coisas irão lentamente entrar na normalidade.

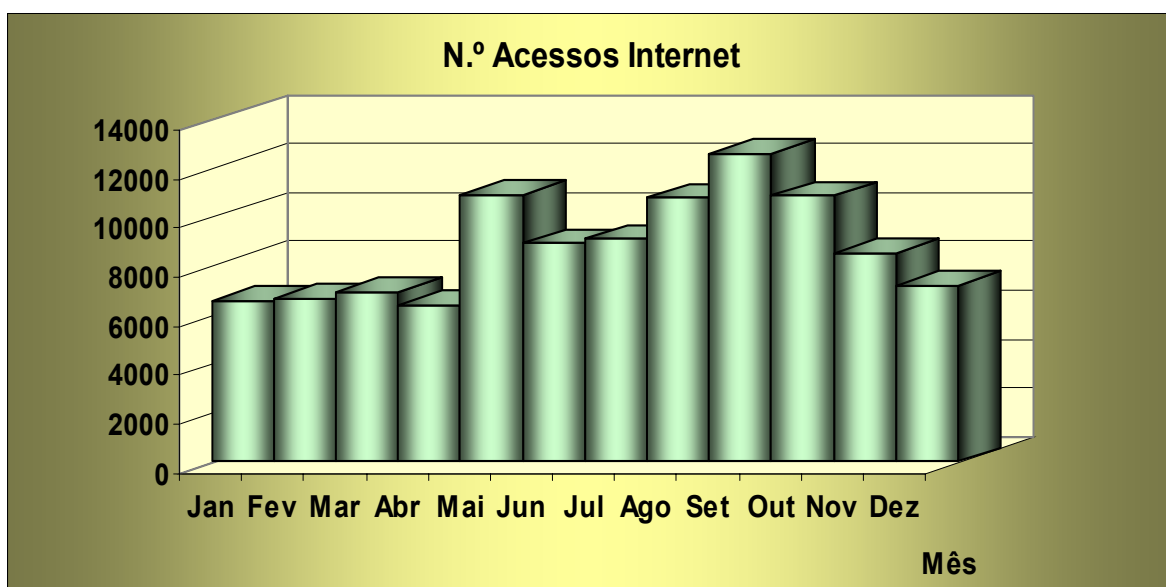


Fig. 1

O número de consultas à nossa página da internet para conhecimento do resultado do rastreio tem vindo a aumentar, embora com uma descida nos meses de Inverno, que não sabemos por enquanto explicar. A média mensal de consultas é de 8.800, o que representa cerca de 290 visitas/dia.

80% das fichas que recebemos no Instituto já têm código de barras e mesmo sabendo que os pais farão mais do que uma visita até encontrarem o resultado, parece-nos que o novo sistema está a ser muito bem recebido.

Terminaram os projectos de investigação sobre a prevalência do Citomegalovírus e a incidência dos anticorpos anti-HIV nos recém nascidos portugueses a partir do sangue excedentário do rastreio.

O primeiro destes trabalhos foi realizado na Universidade da Beira Interior e o segundo é da responsabilidade da Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

Prevalência do Citomegalovírus – Em 3.600 amostras 39 foram positivas, o que corresponde a uma prevalência de 1,1%. As prevalências regionais oscilaram entre 0,7% (Lisboa e Porto) e 2,8% (Beira interior).

Incidência de anticorpos anti-HIV – Em 7.500 amostras representativas de todo o país, 0,49% foram positivas. Esta é pois a percentagem de grávidas portuguesas sero-positivas para o HIV.

A Dr.^a Carla Carmona continua o seu projecto de doutoramento com o tema “Fenilcetonúria: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica”, tendo como orientador científico o Professor Fernandes Silva, da Universidade de Aveiro.

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

- Na Faculdade de Direito – Centro de Direito Biomédico
Coimbra, 29 de Janeiro
“Bancos de ADN – Fins Médicos – Protecção de dados”
Rui Vaz Osório

- Na Universidade Nova de Lisboa – Escola Nacional de Saúde Pública
Lisboa, 17 a 19 de Fevereiro
“Doenças Metabólicas e Rastreios dos Recém-Nascidos. Novas potencialidades e limitações”
Rui Vaz Osório

- Na “III Reunião da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”
Lisboa, 18 de Março
“Novas perspectivas do Rastreio Neonatal das Doenças Hereditárias do Metabolismo”
Rui Vaz Osório

- Na “XIV Convivencia PKU-OTM, Galicia-2005”

Panxón, 6 a 8 de Maio

“Una mirada sobre la Fenilcetonúria”

Carla Carmona

Nota – Nesta reunião, o Dr. Vaz Osório e a Doutora Laura Vilarinho colaboraram na mesa redonda sobre: “La Maternidad en la PKU y BH4”

- No “3º Simpósio de Análises Clínicas e Saúde Pública – da gravidez ao lactente”

Porto, Universidade Fernando Pessoa, 26 de Outubro

“A picada no pezinho. Do laboratório à importância do diagnóstico”

Rui Vaz Osório

- No “3º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”

Luso, 24 e 25 de Novembro

“Portuguese pilot study for expanded newborn screening”

Hugo Rocha

“Malignant Hyperphenylalaninemia (MHPA): three cases of DHPR Deficiency”

L. Aires de Sousa, A. Gaspar, F. Eusébio, T. Tasso, A. Cabral e

I. Tavares de Almeida

- No módulo “Teste do Pézinho - um exemplo de Diagnóstico Precoce”
Escola de Enfermagem de Vila Real, 31 de Março

“Nutrição e alimentação nas Doenças Metabólicas de restrição proteica”

Manuela Almeida

“Fenilcetonúria clássica: Características de desenvolvimento cognitivo e socio-emocional”

Carla Carmona

- Na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação
Porto, 15 de Julho
“Nutrição nas Doenças Metabólicas”
Manuela Almeida e Júlio Rocha

- Na “Unidade de Saúde do Carvalhido”
Porto, 29 de Abril
“Cuidados nutricionais nas Doenças Hereditárias do Metabolismo de restrição proteica”
Manuela Almeida

- No “VI Encontro Nacional da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria e outras Doenças do Metabolismo”
Lisboa, 12 de Novembro
“Doentes metabólicos na idade adulta. Que continuidade no tratamento ?”
Manuela Almeida

- No “Curso de Actualização em Nutrição Pediátrica”
Porto, 18 de Novembro
“Orientação prática nas Doenças Hereditárias do Metabolismo de restrição proteica”
Manuela Almeida

- Nas “Reuniões Científicas do IGM”
Porto, 11 de Maio
“Doseamento da pré-albumina em doentes com Fenilcetonúria”
Júlio Rocha

- Na “VII Reunião Anual da Associação Portuguesa de Nutrição Entérica e Parentérica”
Porto, 4 e 5 de Novembro
“Malnutrição como compromisso da doença subjacente em Doenças Hereditárias do Metabolismo Proteico”
Júlio Rocha

- No “17th Annual Meeting of European Academy of Childhood Disabilities”
Monaco, Novembro
“Development assessment of children with phenylketonuria”
A. Sousa, B. Robalo, M. Baptista, F. Torgal, F. Eusébio, A. Gaspar e R. Gouveia

A *Doutora Laura Vilarinho* participou no “5th International Society for Neonatal Screening Meeting”, realizado em Paris em 5 e 6 de Setembro. Trata-se dum encontro de responsáveis pelos programas de rastreio neonatal europeus, onde foram discutidos os mais importantes aspectos técnicos, éticos e organizativos referentes a esses rastreios, bem como os vários caminhos a percorrer no sentido de conseguir uniformizar algumas normas de trabalho a nível europeu.

A *Drª Manuela Almeida* participou no encontro da “Society Study Inherited Errors of Metabolism”, também em Paris e na mesma data.

O *Dr. Vaz Osório* deslocou-se em 10 de Janeiro à Escola Secundária de Pevidém, onde na sua palestra sobre Genética referiu a importância do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

A *Doutora Laura Vilarinho*, a convite do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, proferiu uma palestra sobre “Diagnóstico Precoce – rastreio metabólico alargado” – 1 de Julho

Durante este ano ocorreram as comemorações dos 25 anos do Instituto de Genética. Durante o mês de Janeiro foram publicados diversos artigos e reportagens em jornais como “O Público”, “O Comércio do Porto”, “O Jornal de Notícias”, “O Primeiro de Janeiro” e o “Notícias de Guimarães”, em que o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce foi sempre apresentado como um trabalho de grande utilidade em termos de saúde pública.

Foram também apresentados programas sob o mesmo tema nas principais estações de televisão.

Em 5 de Fevereiro foi apresentada na TVI uma reportagem sobre a Fenilcetonúria.

Em 30 de Setembro, na homenagem feita na Biblioteca Almeida Garrett a Jacinto de Magalhães, o Dr. Vaz Osório, quando na sua intervenção se referiu ao homenageado como fundador do Instituto, teve oportunidade de relembrar com muita saudade, que a ele se deve a ideia e o projecto inicial daquilo que mais tarde veio a ser o “Programa Nacional para o Diagnóstico Precoce”.

Posters apresentados

- Nas “XLI Conferências de Genética”
Porto, 3 e 4 de Fevereiro
“Caracterização molecular de 33 doentes com Fenilcetonúria”
Ana Queiroz, Manuela Almeida, Laura Vilarinho

- No “3º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”
Luso, 24 e 25 de Novembro

“Medium chain fatty acid oxidation deficiency is the most frequent beta-oxidation disorder in the centre of Portugal, since the beginning of expanded neonatal screening”
S. Silva, P. Garcia, R. Santos, P. Guerra, H. Rocha, I. Almeida, L. Vilarinho, L. Diogo

“The identification of Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in newborn screening by tandem-mass spectrometry”
M. Bogas, C. Sousa, H. Fonseca, A. Marcão, H. Rocha, L. Vilarinho

“New MS/MS approaches for the detection of tyrosinemia tipe I and argininosuccinic aciduria”
A. Marcão, H. Rocha, C. Sousa, H. Fonseca, M. Bogas, L. Vilarinho

- No “The Dietary Management of Inborn Errors of Metabolism Meeting”
Royal College of Physicians, Londres, 18 de Março
“Prealbumin measurement in PKU patients”
*J. Rocha, M. Almeida, C. Carmona, N. Borges, B. Mendes de Oliveira,
J. Pires Soares*

Trabalhos publicados

- *C. Rodrigues, P. Jorge, J. Pires Soares, I. Santos, R. Salomão, M. Madeira,
R. Vaz Osório, R. Santos*
**“ Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of
55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism”**
Eur. J. Endocr. 2005 ;152 :193-198

Nota – Prémio IGM 2005

COMISSÃO NACIONAL

3 – Comissão Nacional

A reunião anual dos diferentes grupos de trabalho que integram o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, realizou-se em Lisboa, no H. St.^a Maria no dia 14 de Fevereiro de 2006.

Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra e Açores, bem como representantes das Unidades de Doenças Metabólicas dos Hospitais de S. João, Maria Pia, Gaia, Pediátrico de Coimbra, Santa Maria e D. Estefânia.

- Como habitualmente os trabalhos começaram com a verificação dos casos de Hipotiroidismo Congénito e Fenilcetonúria detectados durante o ano, confirmação dos diagnósticos, estudo da evolução, problemas a resolver, etc..
- O Dr. Francisco Gomes, do Hospital de Angra do Heroísmo, sugeriu que se procedesse ao estudo da prevalência destas duas patologias nos Açores e Madeira, dada a especificidade geográfica e populacional destas regiões. Esse estudo já foi feito uma vez há uns anos atrás, mas de acordo com esta sugestão vai ser actualizado e publicado neste relatório.
- O Dr. Jorge Marques referiu o interesse que poderia haver em incluir no questionário das fichas de colheita uma pergunta sobre a existência ou não de um irmão com DHM. Será um assunto a ponderar.
- A Dr.^a Elisa Leão perguntou porque é que aos doentes com Fenilcetonúria da região norte não eram oferecidas outras consultas além da do Instituto de Genética. O Dr. Vaz Osório referiu que a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce sempre se sentiu na obrigação de pôr centros de tratamento especializados à disposição dos doentes rastreados, mas que aos doentes com Hipotiroidismo Congénito sempre foi dito que podiam escolher entre esses ou outros que preferissem. Para os fenilcetonúricos, inicialmente não havia outras alternativas. Hoje felizmente a realidade é bem diferente, e embora continue a defender que não é desejável fragmentar demasiado estas consultas, vai proceder a alguma descentralização

- A parte final da reunião foi destinada à apresentação e discussão dos resultados até agora obtidos com o estudo piloto referente ao rastreio alargado a outras Doenças Hereditárias do Metabolismo. Foram discutidos os casos detectados, avaliada a sua evolução e discutida a respectiva monitorização. A Doutora Laura Vilarinho referiu a importância de por vezes se fazer um controle laboratorial ao sábado ou domingo, devendo os laboratórios de apoio de Lisboa e Porto equacionar esse problema.
Com a extensão do rastreio alargado à Madeira e Açores, a forma de contacto com os pais terá de ser repensada, dada a não existência de hospitais de referência. O IGM avisará directamente os Drs. Francisco Gomes, Elena Ferreira ou Clara Macedo, que encaminharão o doente para um hospital de referência no continente.
Foi ainda referida a importância da consulta de aconselhamento genético, sendo consensual que esta consulta seja sempre proposta aos pais das crianças com Doenças Hereditárias do Metabolismo, haja ou não lugar a Diagnóstico Pré-natal.
- O Dr. Vaz Osório lembrou as preocupações expressas pelos pais na última reunião da APOFEN relativamente à falta de serviços hospitalares aptos a receber doentes adultos com Doenças Hereditárias do Metabolismo. Segundo as informações das Dr^{as}. Elisa Leão, Luisa Diogo e Filomena Eusébio, a situação actual é a seguinte:
No Hospital de S. João existe consulta e internamento para estes doentes no Serviço de Medicina Interna.
Em Coimbra, no Hospital da Universidade, existe também consulta e internamento no Serviço de Neurologia, bem como um internista com prática de doenças metabólicas.
No Hospital de St.^a Maria existem condições semelhantes no Serviço de Medicina I, sendo responsável pela consulta a Dr.^a Anabela Oliveira.
Pensamos que são boas notícias para os nossos jovens com Doenças Hereditárias do Metabolismo.
- A Dr.^a Filomena Eusébio referiu-se à acumulação de trabalho que se vem verificando para os poucos médicos existentes no seu Serviço, pela obrigatoriedade de passarem receitas médicas para os produtos dietéticos hipoproteicos. O ideal seria que fossem também considerados para o efeito

os Hospitais de Beja e Faro, dado terem doentes em tratamento e médicos bem preparados para o efeito.

O Dr. Vaz Osório esclareceu que concordava inteiramente com ela e que tinha insistido junto da Direcção Geral de Saúde para que isso fosse possível, tendo ainda acrescentado à lista o Hospital de S. Marcos em Braga.

Porém a resposta foi na altura frontalmente negativa. Talvez valha a pena voltar a apresentar este problema e tentar sensibilizar o Ministério no sentido de o resolver a contento das Unidades de Doenças Metabólicas.

Os parâmetros que nos propusemos testar durante o ano de 2005 relativamente ao rastreio alargado foram os seguintes:

- Existência de pessoal e equipamento preparados para receber um volume de trabalho de 500 amostras de sangue por dia.
- Análise dos marcadores das diferentes patologias a funcionar com eficácia.
- Execução da análise no próprio dia da chegada da ficha, e diminuição do tempo médio de início de tratamento.
- Funcionamento eficaz do circuito que vai desde a informação do diagnóstico ao hospital de referência até ao contacto com o doente.

Dado que estes objectivos foram globalmente atingidos, ficou decidido avançar progressivamente com o estudo piloto a todo o país se possível a partir de Março de 2006.

**ASSISTÊNCIA AOS
DOENTES**

4 – Assistência aos doentes

- A assistência aos doentes com Hipotiroidismo Congénito ou Fenilcetonúria continua a processar-se como habitualmente nos centros de tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo.

Os doentes com outras DHM foram encaminhados para os hospitais de S. João, M.^a Pia, Pediátrico de Coimbra e St.^a Maria.

O início do rastreio alargado e a importância que o atraso de um ou dois dias no início do tratamento pode ter para a vida dum recém-nascido com uma DHM, levou-nos a antecipar a colheita para o 3^o dia de vida e a procurar otimizar o percurso das fichas do centro de saúde para o IGM e dentro do IGM, de modo a processar as análises o mais rapidamente possível.

Foram avaliados vários parâmetros relativos à colheita de sangue e envio das fichas nos centros de saúde envolvidos no rastreio piloto, e chegamos às seguintes conclusões:

1 – Comparando os dias de vida do recém-nascido na altura da colheita em 2003 e 2005 (Fig.2), verifica-se que em 2005 houve um significativo aumento das colheitas processadas no 3^o e no 4^o dia, com a consequente diminuição nos dias mais tardios.

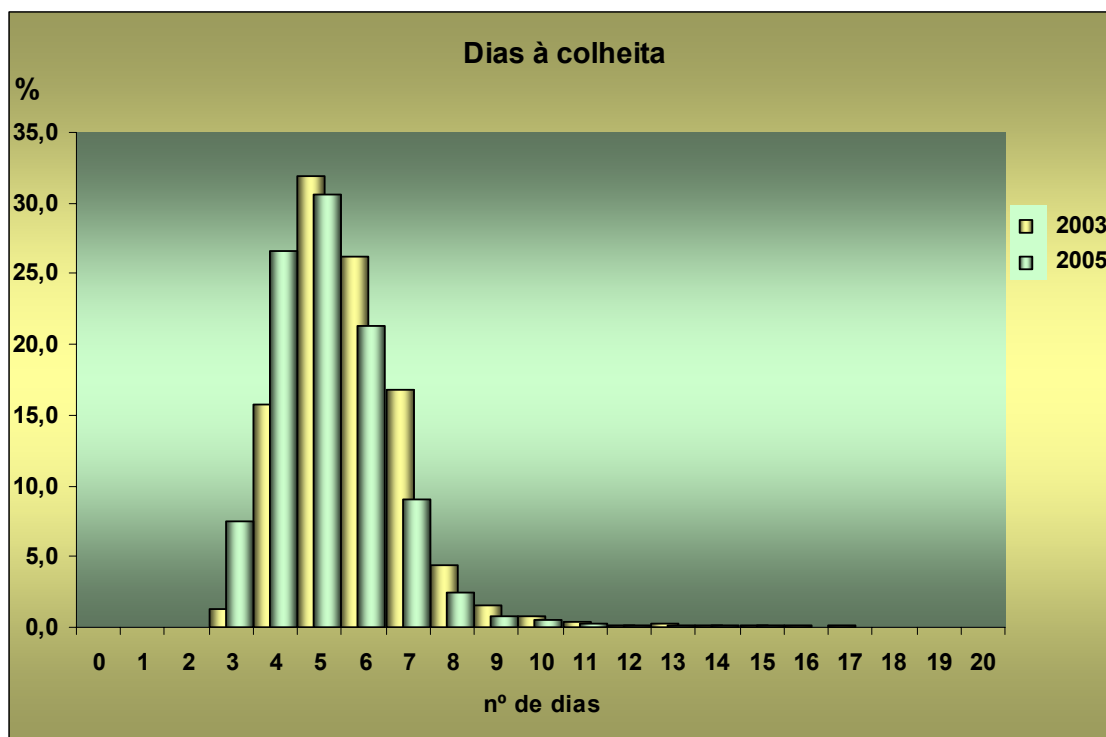


Fig. 2

2 – O número de dias em trânsito do centro de saúde até ao IGM encontra-se descrito na Fig. 3.

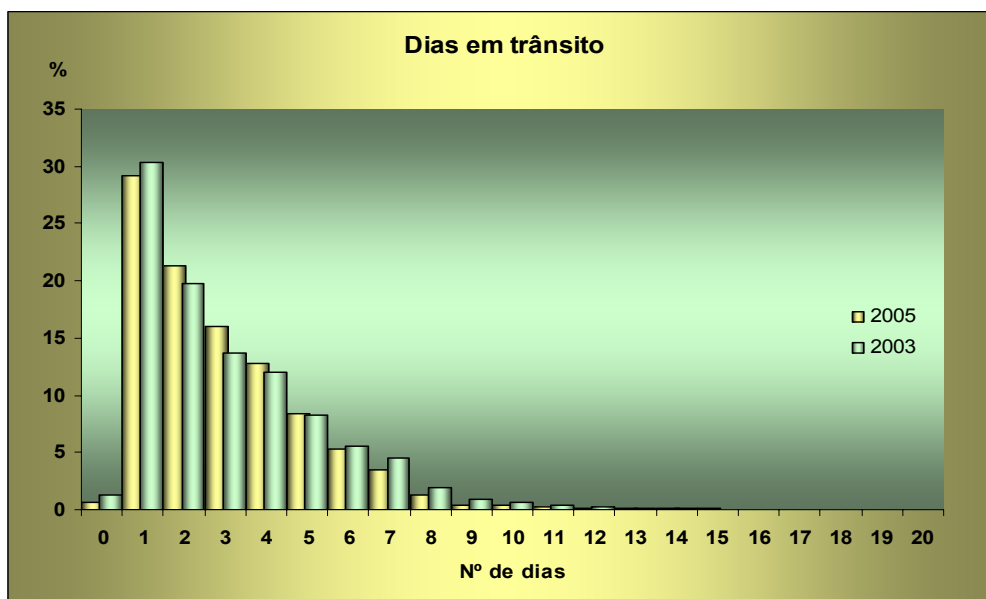


Fig.3

Estes resultados são razoáveis, mas podem ainda ser melhorados.

Se conseguirmos que todos os centros de saúde nos enviem as fichas no próprio dia da colheita e sempre pelo correio azul, os tempos que medeiam entre a colheita e a recepção no IGM podem ainda ser diminuídos.

É esse um dos nossos objectivos para 2006/07.

Os resultados de mais este esforço para melhorar a eficácia do rastreio, já foram porém sensíveis este ano, com claro benefício para os doentes. O tempo médio de início de tratamento passou de 12,1 dias para 11,2, o que significa que os nossos doentes iniciaram em média o seu tratamento um dia mais cedo.

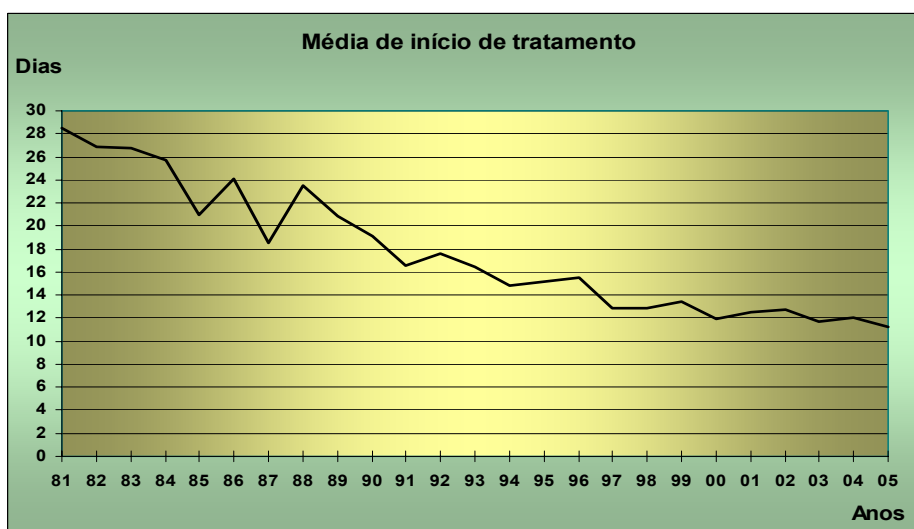


Fig. 4

E se este facto não tem grande significado para os doentes com Hipotiroidismo Congénito ou Fenilcetonúria, pode ser muito importante para os recém-nascidos com outras DHM.

O diagnóstico etiológico dos casos de Hipotiroidismo Congénito por cintilografia com tecnésio aos 3 anos de idade, foi efectuado em 248 crianças, com os resultados adiante referidos.

Hipoplasia	Ectopia	Agenesia	Hiperplasia	Tiroide com dimensões e localização normais
7	145	51	18	27

Fig.5

Nas Consultas de Fenilcetonúria e Nutrição, o protocolo médico de avaliação periódica dos doentes com Fenilcetonúria foi alterado, com a inclusão de alguns novos parâmetros:

- Pré-albumina
- Somatomedina C
- Vitamina B12
- Zinco

A análise da variação destes parâmetros vai permitir uma melhor compreensão das diversas implicações inerentes ao tratamento nutricional seguido por estes doentes.

A avaliação da composição corporal constitui um bom meio para avaliação do estado nutricional de qualquer indivíduo, sendo essa avaliação particularmente útil nos doentes sujeitos a dietas restritivas como é o caso da Fenilcetonúria.

A bioimpedância é um dos métodos mais utilizados na clínica com essa finalidade e baseia-se na determinação de dois parâmetros bioeléctricos: a resistência e a reactância.

A partir destes dois parâmetros e com a utilização dum “software” específico, é possível determinar mais uma série de parâmetros, indicadores dos compartimentos corporais tais como: massa gorda, massa muscular, massa celular, etc..

No final de 2004 a Nutrícia ofereceu à Consulta de Nutrição do IGM o equipamento necessário para a determinação da bioimpedância – “Bioelectrical Impedance Analyser”, que após a realização dum protocolo de avaliação, começou a ser utilizado a partir de Março de 2005.

O objectivo é determinar se a dieta está bem adaptada, se o equilíbrio entre os diversos compartimentos é o desejado, etc. Deste modo é possível ter mais dados clínicos relativos à evolução dos doentes seguidos nas Consultas de Diagnóstico Precoce.

Continuou o apoio às escolas no âmbito do programa de tratamento das crianças com Fenilcetonúria, através de sessões de esclarecimento sobre a doença, tratamento e confecção de dietas, incluindo a execução e adaptação das ementas.

Foram organizadas “Tabelas de equivalentes de produtos hipoproteicos para proteínas e alguns aminoácidos”, a utilizar no tratamento de Doenças Hereditárias do Metabolismo com restrição proteica.

Foi feito o levantamento da composição nutricional de alguns produtos alimentares e suplementos vitamínicos e minerais existentes no mercado, para verificar a sua aplicabilidade nas Doenças Hereditárias do Metabolismo com restrição proteica.

Foi revista e actualizada a tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos disponíveis no Instituto de Genética Médica.

Continua a elaboração dos consensos para o tratamento nutricional das Doenças Hereditárias do Metabolismo, contemplando a descrição individual de cada doença, o programa informático em Excel, as listas de equivalentes e ainda os respectivos folhetos informativos.

Estes consensos serão posteriormente editados e publicados.

Têm continuado a funcionar com eficácia os protocolos de colaboração estabelecidos entre a Consulta de Fenilcetonúria do IGM, o Hospital Maria Pia e a Maternidade Júlio Dinis

Assim, todas as crianças fenilcetonúricas com problemas que exigem cuidados médicos especiais ou mesmo internamento, são encaminhadas para a Consulta de Doenças Metabólicas do H. M.^a Pia (Dr.^a Esmeralda Martins).

As jovens fenilcetonúricas em idade fértil continuam a frequentar a Consulta da Adolescente na Maternidade Júlio Diniz (Dr.^{as} Ana Cunha e Teresa Oliveira)

A Dr.^a Ana Faria, nutricionista do Hospital Pediátrico de Coimbra, efectuou um estágio na Consulta de Nutrição do IGM no sentido de reforçar conhecimentos que lhe permitam ter um melhor controle dietético sobre as crianças com fenilcetonúria ou com outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, seguidas no centro de tratamento de Coimbra.

Na Consulta de Psicologia, para além da avaliação e seguimento dos doentes rastreados, continuam a ser feitos contactos frequentes com estruturas de intervenção precoce da segurança social ou privadas, e do ensino pré-primário, primário e secundário.

Colabora-se assim com professores e técnicos de educação especial na implementação de programas de intervenção comportamental e/ou de apoio pedagógico em áreas cognitivas específicas, bem como na planificação de uma orientação escolar ou vocacional futura. O apoio à família é feito sempre que necessário.

Têm continuado também as visitas às escolas onde as crianças fenilcetonúricas fazem a sua aprendizagem, no sentido de explicar aos professores o que é esta doença, como se trata, e procurando ajudar a resolver possíveis dificuldades de adaptação e desempenho que possam surgir.

RESULTADOS

5 – Resultados

Foram estudados 108.712 recém-nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Viana Castelo	174	158	170	171	163	180	175	228	181	165	183	179	2.127
Braga	772	664	790	600	728	770	698	805	747	711	712	722	8.719
Vila Real	125	132	130	122	129	115	123	136	150	154	136	124	1.576
Bragança	69	77	83	73	56	83	95	77	65	76	82	67	903
Porto	1.571	1.522	1.668	1.513	1.644	1.700	1.566	1.855	1.858	1.678	1.713	1.633	19.921
Aveiro	519	486	538	435	505	542	540	630	625	560	568	520	6.468
Viseu	279	254	285	260	288	305	269	306	309	274	285	256	3.370
Guarda	88	75	101	68	79	127	88	113	102	96	84	105	1.126
Coimbra	388	351	406	385	422	408	369	445	461	397	419	393	4.844
Açores	260	238	227	210	256	255	230	249	288	254	229	245	2.941
Madeira	278	217	264	234	218	238	228	242	283	285	241	213	2.941
Leiria	362	356	353	315	326	376	352	426	469	376	360	353	4.424
Setúbal	719	661	769	639	787	736	756	792	880	749	753	750	8.991
Lisboa	2.014	2.025	2.257	2.039	2.151	2.220	2.146	2.435	2.349	2.143	2.275	2.230	26.284
Castelo Branco	110	104	120	99	116	163	117	121	117	121	112	113	1.413
Santarém	302	331	376	300	304	323	333	398	379	324	351	337	4.058
Beja	94	90	109	98	112	118	125	118	128	114	119	95	1.320
Portalegre	72	56	85	67	74	93	76	80	84	67	80	77	911
Évora	131	102	119	130	110	139	135	150	112	118	134	122	1.502
Faro	401	400	446	382	323	416	379	426	471	438	399	392	4.873
Total	8.728	8.299	9.296	8.140	8.791	9.307	8.800	10.032	10.058	9.100	9.235	8.926	108.712

Fig. 6

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

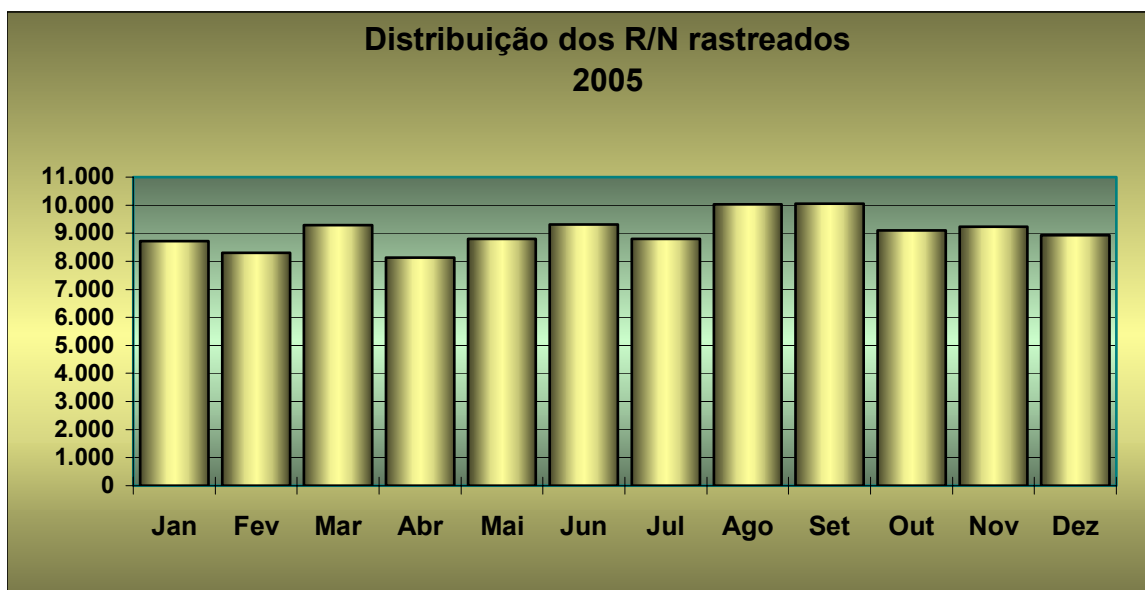


Fig. 7

Os valores mais baixos foram este ano encontrados no mês de Abril, apesar de o serem tradicionalmente no mês de Fevereiro.

Os meses de maior natalidade foram aparentemente os de Agosto e Setembro.

Foram encontrados 40 casos de Hipotiroidismo Congénito, 12 de Fenilcetonúria e 11 de outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, com a seguinte distribuição:

Hipotiroidismo Congénito

Lisboa	-----	15
Lisboa	-----	1
Algés	-----	1
Cascais	-----	2
Alfragide	-----	1
Encarnação	-----	1
Odivelas	-----	1
Oeiras	-----	1
Cacém	-----	1
Póvoa de Stª Iria	-----	1

	St. ^a Iria da Azóia -----	2
	Torres Vedras -----	1
	Alhandra -----	1
	Sintra -----	1
Bragança	-----	1
	Alfândega da Fé -----	1
Santarém	-----	3
	Rio Maior -----	1
	Abrantes -----	1
	Samora Correia -----	1
Porto	-----	11
	Paços de Ferreira -----	2
	Gaia -----	2
	Vila do Conde -----	1
	St. ^o Tirso -----	1
	Amarante -----	1
	Matosinhos -----	1
	Rio Tinto -----	1
	Alfena -----	1
	Lousada -----	1
Leiria	-----	3
	Bombarral -----	1
	Meirinhos -----	1
	Pombal -----	1
Évora	-----	1
	Alqueva -----	1
Guarda	-----	1
	Guarda -----	1

Braga	-----	1
	Póvoa de Lanhoso -----	1
Setúbal	-----	3
	Seixal -----	1
	Amora -----	1
	Setúbal -----	1
Beja	-----	1
	Vidigueira -----	1

Fenilcetonúria

Açores	-----	2
	S. Miguel -----	1
	Terceira -----	1
Porto	-----	2
	Amarante -----	2
Viana	-----	1
	Caminha -----	1
Braga	-----	1
	Braga -----	1
Setúbal	-----	3
	Amora -----	1
	Setúbal -----	1
	Charneca da Caparica -----	1
Guarda	-----	1
	Seia -----	1

Lisboa -----1

Caxias -----1

Bragança -----1

Miranda do Douro -----1

Outras Doenças Hereditárias do Metabolismo

Aveiro -----2

Lobão -----1

Ovar -----1

Braga -----1

Fafe -----1

Santarém -----1

Freixianda -----1

Coimbra -----1

Condeixa a Velha -----1

Guarda -----1

Casal de Cinza -----1

Leiria -----1

Aljubarrota -----1

Porto -----2

Vila Caiz -----1

Rio Mau -----1

Beja -----1
 Ferreira do Alentejo -----1

Bragança -----1
 Mirandela -----1

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

Distribuição dos casos detectados

Doença	Nº casos	Local de tratamento				
		Porto	Lisboa	Coimbra	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	40	13	23	4	0	0
Fenilcetonúria	12	5	4	1	0	2
Outras DHM	11	5	1	5	0	0
TOTAL	63	23	28	10	0	2
Hiperfenilalaninemia moderada	1	0	0	0	0	1

Fig. 8

As Doenças Hereditárias do Metabolismo diagnosticadas foram as seguintes:

- Dois casos de Leucínose em tratamento nos Hospitais Maria Pia e S. João, no Porto.
- Três casos de défice de MCAD, em tratamento nos Hospitais Pediátrico de Coimbra, St.ª Maria e Maria Pia.
- Um caso de défice de LCHAD e outro de Citrulinemia tipo I, seguidos respectivamente nos H. Pediátrico de Coimbra e Maria Pia.

Foram ainda detectados mais 4 casos com 3 patologias cujo diagnóstico não estava incluído no grupo de doenças que inicialmente nos propusemos rastrear. Trata-se de doenças que podem obrigar a um rastreio a dois tempos, mas que, dado serem passíveis de tratamento, passaram a ser incluídas no rastreio logo que se tornou possível proceder aos respectivos diagnósticos diferenciais.

Um caso de Homocistinúria – O marcador específico desta doença, homocisteína, não é detectado por MS/MS, mas o aumento da metionina encontrado, embora comum a vários casos de insuficiência hepática grave, levantou a suspeita. Foram então pedidas novas amostras, confirmado o valor extremamente elevado da metionina e da homocisteína total plasmática. O diagnóstico de homocistinúria foi confirmado, encontrando-se o doente em tratamento no H. Pediátrico de Coimbra.

Dois casos de Tirosinemia tipo I – A tirosina também não é um marcador específico para esta doença. Levantou contudo a suspeita, que foi posteriormente confirmada por doseamento da succinilacetona, também em MS/MS. Como já anteriormente referimos, essa metodologia só foi implementada a partir do mês de Agosto, possibilitando o rastreio desta patologia a partir dessa data.

Estes dois doentes estão a ser seguidos nos hospitais Pediátrico de Coimbra e S. João.

Um caso de 3 Metilcrotonilglicinúria (3MCC) – Esta patologia não foi inicialmente incluída no rastreio alargado por ser considerada por muitos autores relativamente benigna e extremamente rara em Portugal. O marcador (C5OH) é o mesmo da Acidúria 3 – hidroxil 3 – metilglutárica, o que implica um diagnóstico diferencial.

O bebé foi chamado à consulta, estava bem, e o estudo dos ácidos orgânicos confirmou o diagnóstico. A mãe tinha feito uma trombocitopenia no último trimestre da gravidez.

Estão ambos a ser acompanhados pelo H. Pediátrico de Coimbra.

Estes doentes iniciaram o seu tratamento entre os 9 e os 20 dias de vida, com excepção dos recém-nascidos com patologias cujo rastreio se processa em dois tempos (Ex. – Tirosinemia), que logicamente o fizeram alguns dias mais tarde.

A evolução dum maneira geral tem decorrido favoravelmente, com excepção do bebé com Citrulinemia tipo I, que faleceu no H. Maria Pia com sete dias de vida,

precisamente no dia em que foi feito o rastreio. Nasceu em Amarante e ao terceiro dia foi internado na Unidade de Cuidados Intensivos do H. de St.º António, sendo posteriormente transferido para o Hospital Maria Pia com o diagnóstico de hiperamoniemia.

O caso de Hiperfenilalaninemia moderada manteve-se em observação mas sem tratamento, dado os valores de fenilalanina se terem mantido abaixo dos 6 mg/dl.

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

Doença	Nº Casos
Hipotiroidismo	56
Hiperfenilalaninemia	16
Total	72

Fig. 9

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

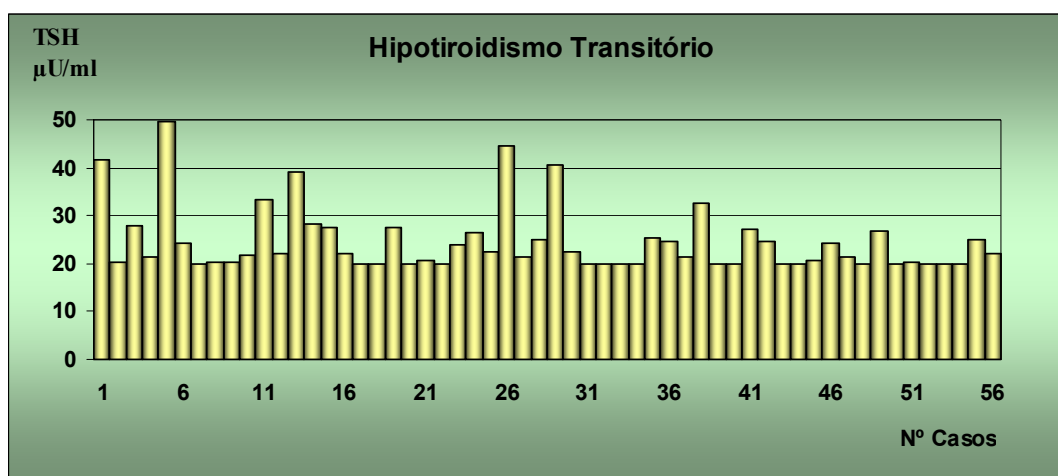


Fig 10

Apareceram quatro casos com valores de TSH ao rastreio > 40 $\mu\text{U/ml}$, todos referentes a recém nascidos prematuros e que posteriormente normalizaram sem necessidade de terapêutica.

O caso n.º 1 estava internado na Maternidade Bissaya Barreto e apresentava ao rastreio uma TSH de 41,6 $\mu\text{U/ml}$ e uma T4 total de 6,8 $\mu\text{g/dl}$ [V.R. 6,5-17,5]

Aos 15 dias de vida ambos os valores tinham normalizado.

O caso n.º 5, internado no H. Garcia de Horta, tinha uma TSH de 49,5 $\mu\text{U/ml}$ com uma T4 de 4,9 $\mu\text{g/dl}$, que normalizaram aos 12 dias de vida.

O caso n.º 29 é referente a um bebé internado no H. de Viana do Castelo, com a TSH de 44,6 $\mu\text{U/ml}$ e a T4 de 2,4 $\mu\text{g/dl}$. Os valores normalizaram na terceira semana de vida.

O caso n.º 32 era um grande prematuro internado na Maternidade Daniel de Matos que apresentava ao rastreio uma TSH de 40,4 $\mu\text{U/ml}$ e uma T4 de 4,5 $\mu\text{g/dl}$, tendo estes valores normalizado no primeiro mês de vida.

Relativamente ao ano passado é de referir uma diminuição acentuada no numero de Hiperfenilalaninemias transitórias (menos 25).

Relativamente às Hiperfenilalaninemias transitórias (valores de fenilalanina > 3,5 mg/dl com normalização posterior), os casos encontrados estão representados no gráfico seguinte:

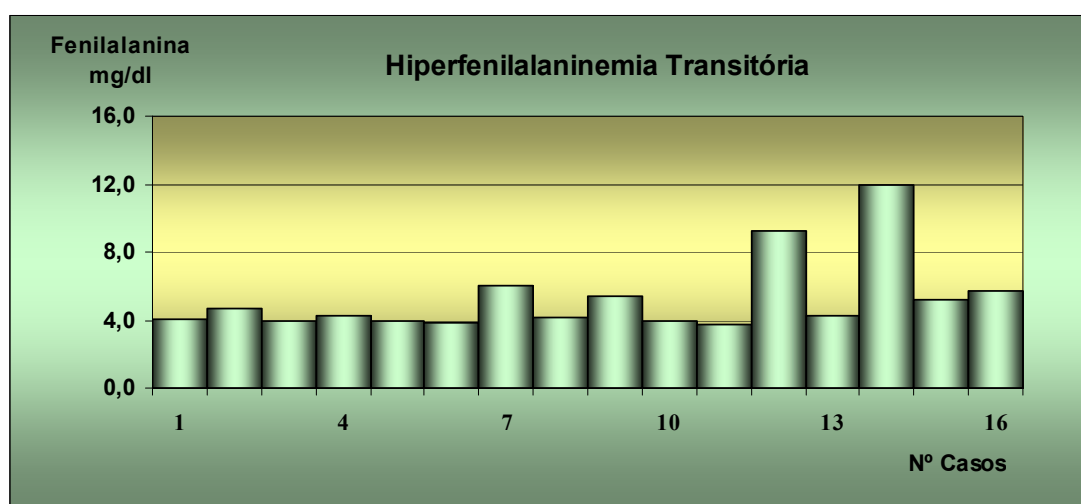


Fig. 11

Merecem uma referência especial os casos n.º 12 e 14 que apresentavam ao rastreio valores de fenilalanina superiores a 8 mg/dl.

O primeiro é referente a um bebé prematuro e internado no Hospital Geral de St.º António que tinha uma fenilalanina de 9,2 mg/dl com aumento global de todos os aminoácidos. A mãe tinha tido uma pré-eclâmpsia. Todos os valores normalizaram nas duas semanas seguintes.

O segundo tinha uma fenilalanina de 12,0 mg/dl e estava internado no H. de S. João, com uma pneumonia e uma cardiopatia. Estava a ser alimentado por via parentérica. Tinha também outros aminoácidos aumentados, mas aos 8 dias de vida a fenilalanina tinha baixado para 2,0 mg/dl e os outros aminoácidos tinham também normalizado.

De referir o caso dum recém-nascido prematuro que faleceu no H. Pediátrico de Coimbra sem diagnóstico, tendo-se verificado posteriormente na ficha de rastreio que tinha uma fenilalanina de 4,3 mg/dl e uma galactose de 259,3 mg/dl. Tratava-se pois de uma forma grave de Galactosemia Clássica.

Encontrou-se ainda um valor de fenilalanina de 15,3 mg/dl numa ficha colhida no Centro Hospitalar de Póvoa/V. do Conde, que posteriormente se verificou estar contaminada com leite ou outro produto contendo aminoácidos.

Analisando a evolução do número destes casos ao longo dos últimos anos obtemos o seguinte gráfico:

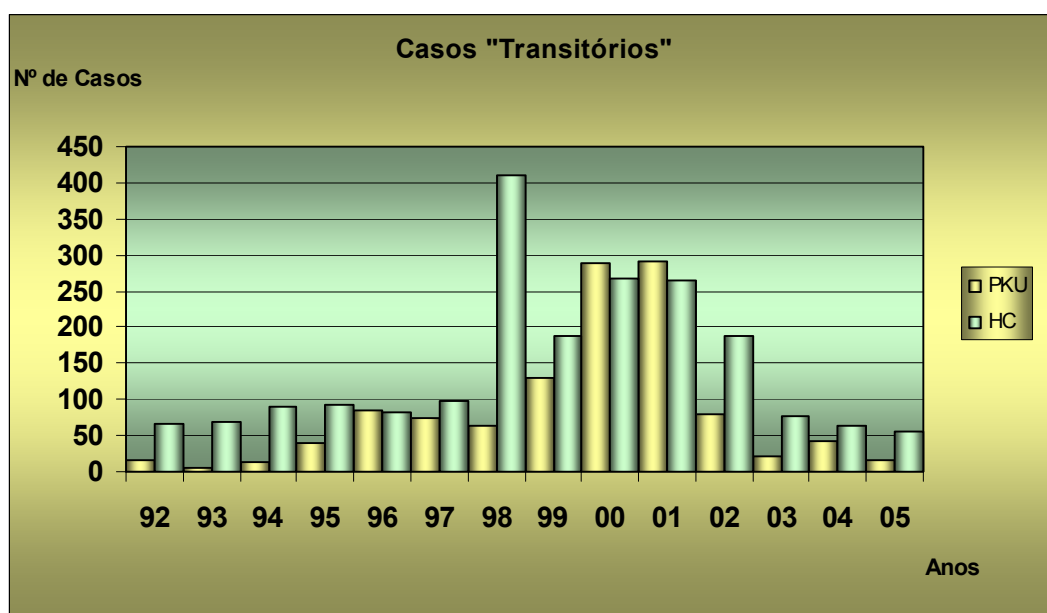


Fig.12

Verifica-se que a partir de 2003 estes valores se encontram aparentemente estabilizados.

Hipotiroidismo Congénito

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

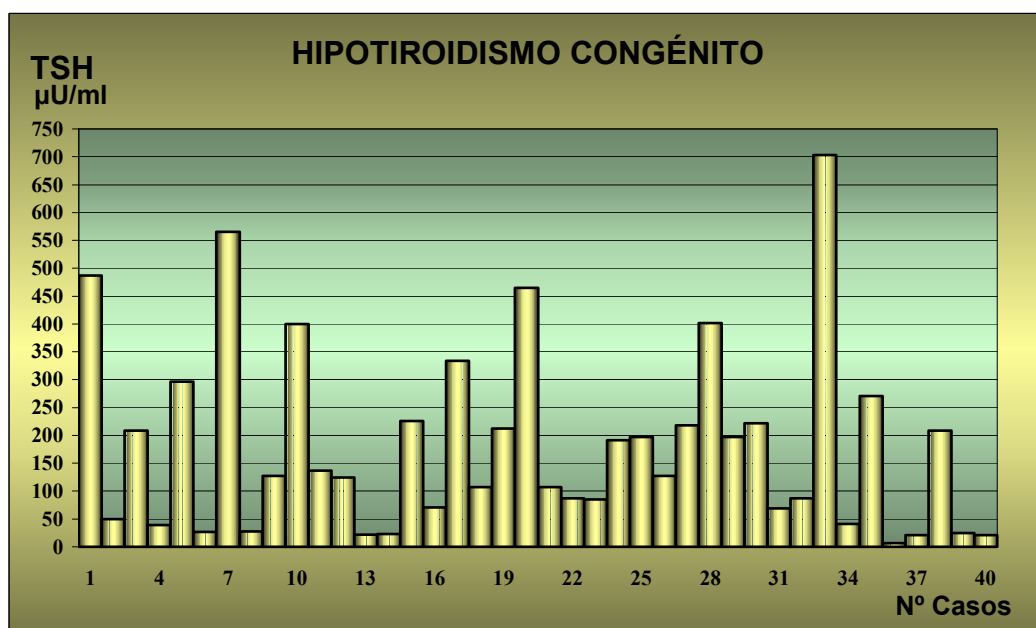


Fig. 13

Encontramos 8 casos com valores ao rastreio $< 50 \mu\text{U/ml}$ de TSH, sendo de realçar o caso n.º 36, que chamou a atenção por só ter feito o rastreio com um mês de idade e apresentar então uma TSH de $6,4 \mu\text{U/ml}$ ($N < 3,8 \mu\text{U/ml}$). Transferido do H. de Setúbal para o de Famalicão, foi aí posteriormente confirmado o diagnóstico.

Fenilcetonúria

Os valores ao rastreio dos 12 casos detectados encontram-se representados no gráfico seguinte:

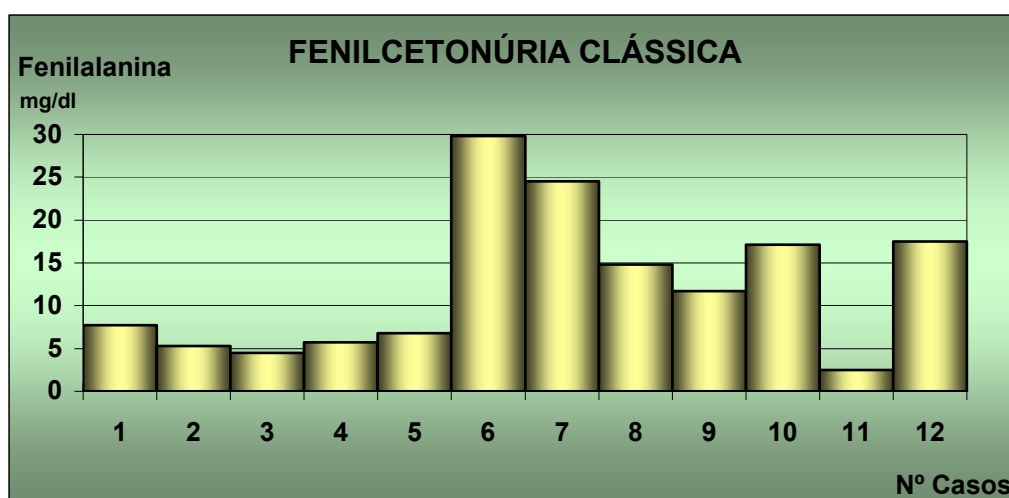


Fig. 14

O caso nº 11 é referente a um recém-nascido de Angra do Heroísmo que ao rastreio tinha uma fenilalanina de 2,5 mg/dl. O Dr. Francisco Gomes, responsável pelo respectivo Centro de Tratamento, sabendo que ele tinha um irmão fenilcetonúrico, mandou repetir o rastreio dias depois, tendo o valor subido para 4,3 mg/dl. Manteve-se então a criança em observação, e como aos 6 meses a fenilalanina aumentasse para 11,7 mg/dl, iniciou a dieta hipoproteica.

De referir que dos 12 casos de Fenilcetonúria rastreados só dois eram referentes a Fenilcetonúria Clássica (fenilalanina > 20 mg/dl), sendo os restantes formas moderadas ou atípicas.

Três dos casos detectados apresentavam ao rastreio valores de fenilalanina inferiores ao valor de chamada (6 mg/dl), só atingindo esse valor ao fim de algum tempo em observação.

Número total de análises efectuadas em 2005

	Em R/N (FEN + TSH)		Controlo de Doentes		Repetições Por				Total de Testes Efectuados
	Até 3 Meses	> 3 Meses	PKU	HC	Não Eluição	Valor Alterado	Sangue Insuficiente	Outros	
Janeiro	17.456	6	168	29	1	17	36	4	17.717
Fevereiro	16.598	6	177	22	1	18	58	8	16.888
Março	18.592	2	202	35	0	21	80	10	18.942
Abril	16.280	8	187	24	2	19	28	7	16.555
Maiο	17.582	4	176	29	0	27	28	11	17.857
Junho	18.614	4	182	25	2	24	50	4	18.905
Julho	17.600	10	176	20	0	28	34	2	17.870
Agosto	20.064	4	177	4	1	25	50	6	20.331
Setembro	20.116	10	208	5	0	18	36	14	20.407
Outubro	18.200	2	180	14	2	21	26	6	18.451
Novembro	18.470	6	178	27	1	15	36	10	18.743
Dezembro	17.852	4	165	18	1	18	42	3	18.103
TOTAIS	217.424	66	2176	252	11	251	504	85	220.769

Fig. 15

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

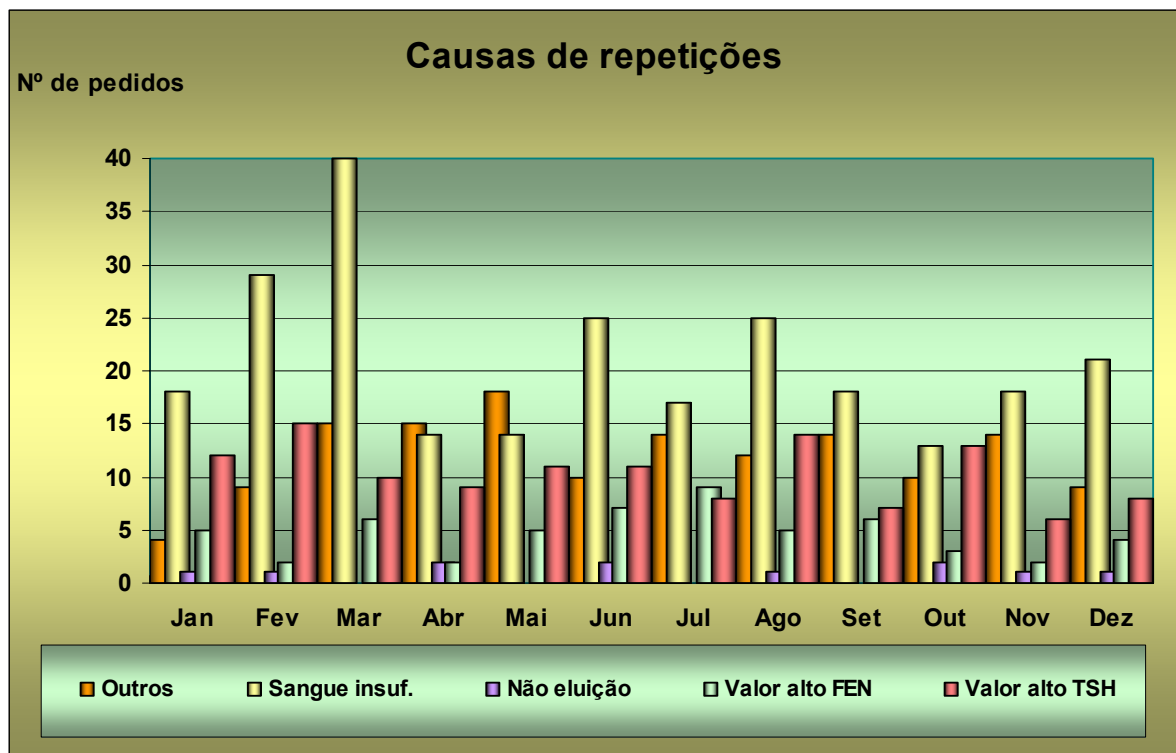


Fig. 16

O número de repetições por não eluição continua a diminuir, sendo a média actual inferior a uma repetição por mês.

As repetições por sangue insuficiente aumentaram em relação a 2004, e continuam a ser mais frequentes durante o Inverno, este ano em Fevereiro e Março.

Estadística de Repetições - Ano 2005

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Viana do Castelo	28	28	100,00
Braga	13	13	100,00
Vila Real	44	40	90,91
Bragança	6	6	100,00
Porto	14	13	92,86
Aveiro	43	39	90,70
Viseu	24	24	100,00
Guarda	7	5	71,43
Coimbra	18	14	77,78
Açores	124	110	88,71
Madeira	5	5	100,00
Leiria	139	128	92,09
Setúbal	10	9	90,00
Lisboa	12	10	83,33
Castelo Branco	30	25	83,33
Santarém	34	31	91,18
Beja	9	9	100,00
Portalegre	4	4	100,00
Évora	15	13	86,67
Faro	5	5	100,00
Total	584	5231	90,92

Motivo	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Amostra Insuficiente	252	242	96,03
Sem alimentação	16	17	106,25
Não eluição	10	9	90,00
Idade < 3 dias	45	44	97,78
Ficha molhada	11	10	90,91
Valor alto FEN	55	45	81,82
Valor alto TSH	123	104	84,55

Fig. 17

A análise destes dados serve para confirmar quantos pedidos de repetição ficaram sem resposta, visto poderem corresponder a recém-nascidos não rastreados.

Mais de 90 % dos pedidos foram satisfeitos, sendo os distritos de Lisboa e Castelo Branco os que tiveram uma taxa de resposta mais baixa.

Em números absolutos, 53 pedidos ficaram sem resposta.

A maioria dos pedidos de repetições diz respeito a amostras insuficientes (0,23%), seguindo-se a necessidade de confirmar a existência de valores alterados.

A prevalência encontrada para as doenças rastreadas foi a seguinte:

Prevalência em 2005

R/Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
108.712	H C	40	1 / 2.718
108.712	PKU	12	1 / 9.059
49.610	Outras DHM	11	1 / 4.510

Fig. 18

CONCLUSÕES

6 – Conclusões

Os números globais do rastreio, desde o seu início até ao final de 2005 são os seguintes:

R/Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Prevalência
2.558.455	H C	806	1 / 3.174
2.590.700	PKU	237	1 / 10.931
54.610	Outras DHM	13	1 / 4.200

Fig. 19

Dada a especificidade das regiões insulares, foi feito um estudo da prevalência da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito na Madeira e nos Açores, com os seguintes resultados:

Doença	Madeira	Açores
Hipotiroidismo Congénito	1 / 3.731	1 / 3.431
Fenilcetonúria	1 / 7.220	1 / 6.576

Fig. 20

Como seria de esperar, a prevalência da Fenilcetonúria, dado tratar-se de uma doença hereditária autossómica recessiva, é significativamente superior à média global do país.

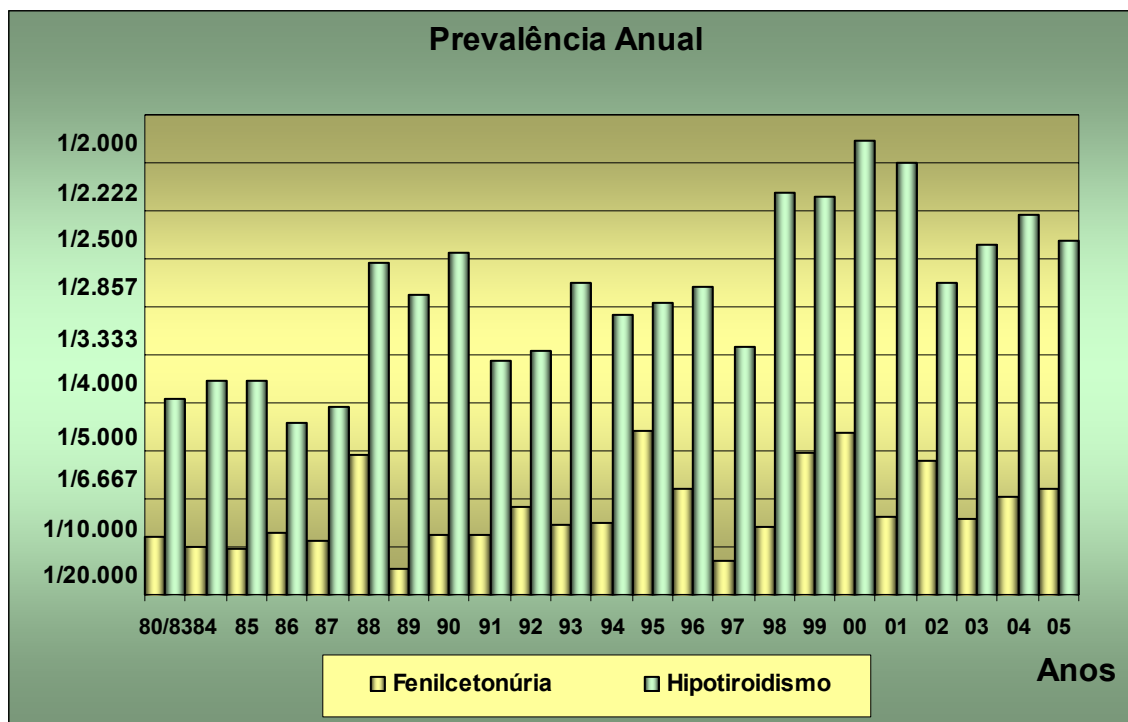


Fig. 21

Em relação à Fenilcetonúria e ao Hipotiroidismo Congénito, não se têm verificado alterações significativas na prevalência.

Relativamente às outras Doenças Hereditárias do Metabolismo, a prevalência encontrada (e que o ano passado, por se referir a um estudo prévio e muito limitado, não era significativa), começa já a aproximar-se dos valores esperados e encontrados noutros países europeus.

De referir que o rastreio piloto só foi iniciado em Março de 2005 e que os primeiros casos de DHM foram detectados durante o período de determinação dos valores de referência – Setembro de 2004 a Fevereiro de 2005.

Para o ano, e quando estiver terminado o estudo piloto actualmente em curso, estes números serão avaliados com mais profundidade e mais certezas.

Estudamos este ano mais 148 recém-nascidos do que no ano passado.

Dado que em 2004 a nossa taxa de cobertura foi de 99,3%, é de calcular que em 2005 essa taxa se tenha mantido muito perto dos 100%.

Relativamente à taxa de natalidade, será de prever uma estabilização, depois da baixa verificada nos últimos anos.

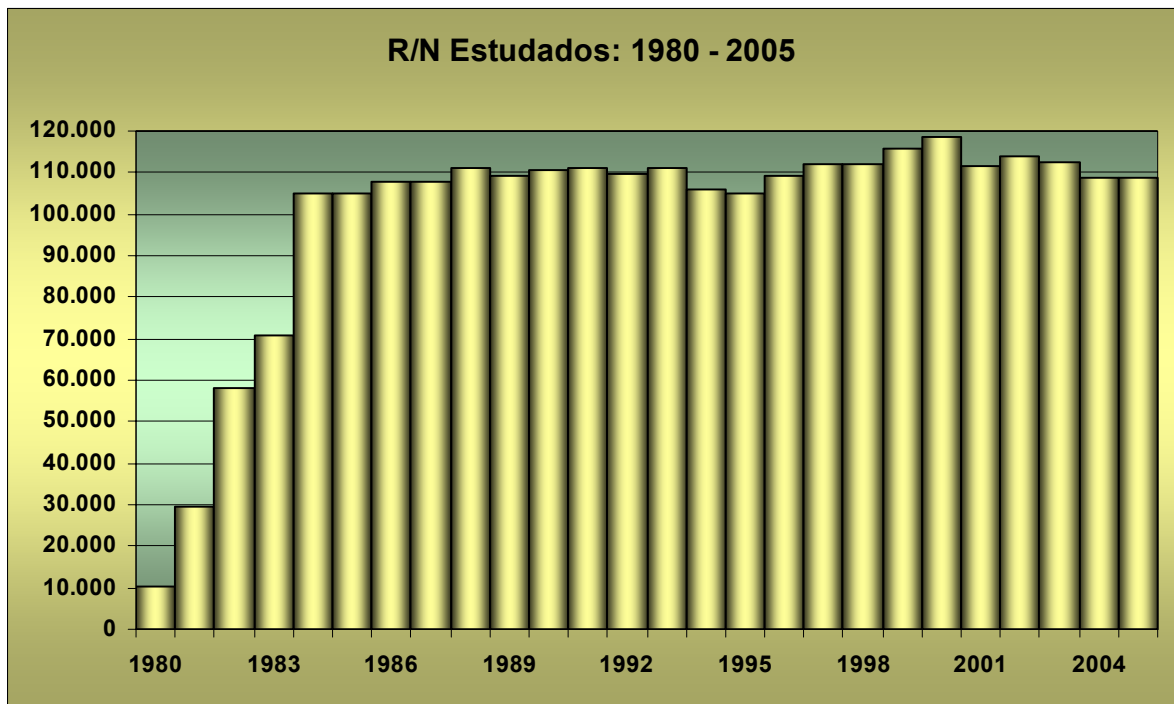


Fig. 22

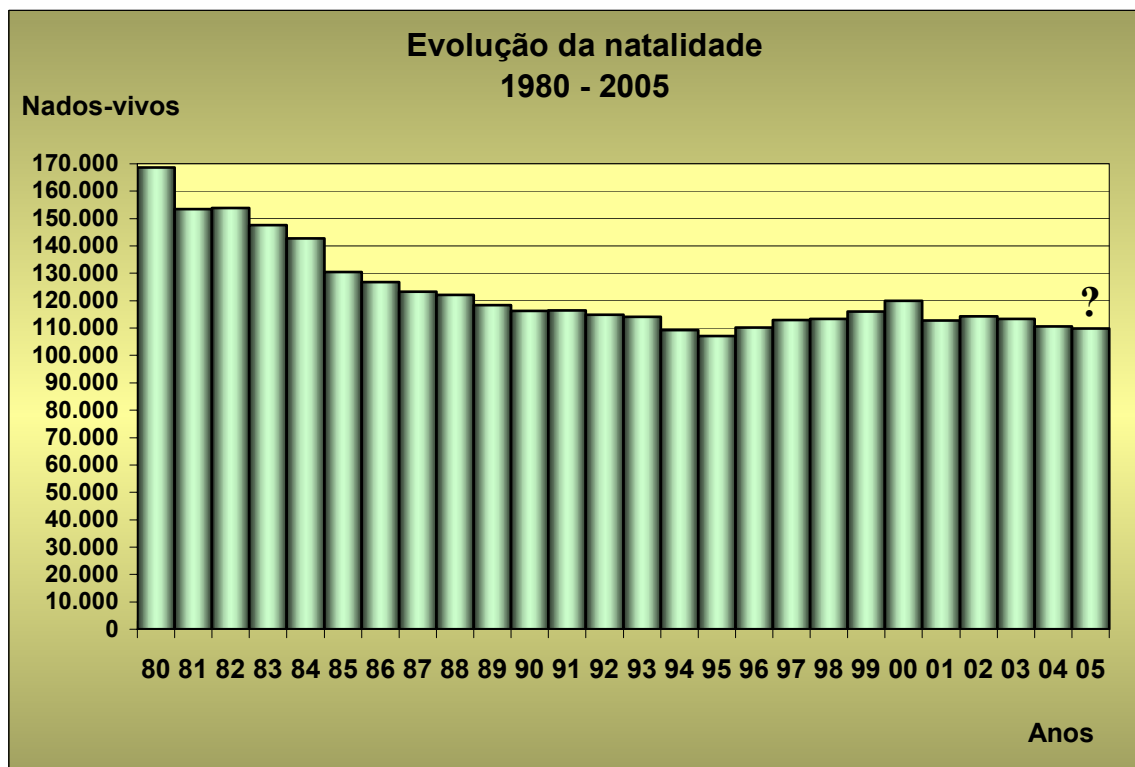


Fig. 23

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

A distribuição geográfica dos casos de Fenilcetonúria e de Hipotiroidismo Congénito detectados estão representados nos Anexos 2 e 3.

O Anexo 4 representa a distribuição dos casos de Doenças Hereditárias do Metabolismo detectados pelo “tandem-mass” no estudo piloto actualmente em curso, incluindo 3 casos de Fenilcetonúria também representados no anexo 2. De notar que esta distribuição só passará a ser representativa quando todo o país estiver a ser coberto pelo rastreio alargado.

NOTA FINAL

7 - Nota Final

Ao escrever um relatório das nossas actividades anuais, além de estarmos a cumprir um dever de cidadania, estamos também a coligir importantes elementos para o nosso trabalho e muito especialmente estamos a fazer história.

Quem reler os relatórios do início dos anos 80, verá como as então recentes descobertas de Guthrie, com particular relevância para a colheita de sangue sobre papel de filtro e a técnica simples e eficaz para dosear a fenilalanina numa placa de Petri, tinham revolucionado a medicina preventiva, possibilitando o rastreio sistemático da Fenilcetonúria e mais tarde de outras patologias.

No final do século vinte, o desenvolvimento tecnológico da espectrometria de massa em tandem, e a sua aplicação ao rastreio simultâneo de numerosas doenças hereditárias do metabolismo, veio por sua vez revolucionar os clássicos critérios de escolha das doenças rastreáveis, e alargar de uma só vez o leque destas doenças para números anteriormente insuspeitados.

E para que o rastreio se possa ainda estender a outras patologias, só estamos à espera que novos marcadores venham a ser identificados ou novas possibilidades terapêuticas apareçam no horizonte.

E quem sabe se daqui a uma dúzia de anos a discussão final deste relatório não se centrará à volta dos custos que pode acarretar para o Serviço Nacional de Saúde a descoberta da terapia por enzimas de substituição para algumas destas doenças? Ou mesmo sobre a possibilidade de utilização da terapia génica como tratamento definitivo de cada uma delas?

A história não pára e a ciência também não. O simples registo dos factos que vão ocorrendo e da sua influência na sociedade e na saúde pública, é pois um dever de consciência, de rigor e de trabalho.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce



Rui Vaz Osório

**PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS DA EQUIPA**

PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

- *Magalhães J. e Osório R.*
“O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce “
Jorn. Med. 1984, 2080, 322-325
- *Magalhães J, Osório R, Alves J e Soares P.*
“Le Dépistage de la Phenylcétonurie et de Hypothyroidie Congénitale au Portugal”
La Dépeche 1986, N/S, 40-47
- *Osório R. e Alves J.*
“Rastreio e Tratamento da Fenilcetonúria em Portugal”
Rev. Port. Pediat. 1987, 18, 33-44
- *Osório R. e Soares P.*
“Rastreio e Tratamento do Hipotiroidismo Congénito em Portugal”
Arq. Med. 1987, 3, 243-248
- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Guilherme A, Lapa L, Almeida I, Silveira C, Levy M.*
“Fenilcetonúria – Desenvolvimento Físico e Mental de Crianças Fenilcetonúricas Tratadas Precocemente”
Acta Méd. Port. 1989, 1,1-5
- *Osório R e Vilarinho L.*
“Dépistage Expérimentale de l’Hyperplasie Congénitale des Surrénales”
La Dépeche 1989, 14, 15-20
- *Osório R e Vilarinho L.*
“Assessment of a Trial Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia in Portugal based on an Antibody Coated Tube (RIA) for 17- OH - Progesterone”
Clin. Chem. 1989, 35, 2338-9

- *Osório R.*
“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras”
 Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6, 14-15

- *Carla C, Soares P e Osório R.*
“Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotiroidismo Congénito Tratado Precocemente”
 Arq. Med. 1990, 3, 255-258

- *Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.*
“Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria”
 Am. Hum. Genet, 1990, A, 152, 593

- *Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Frebourg T, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.*
“A 3-Base Pair In-Frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria”
 J. Biol. Chem. 1991, 15, 9351-54

- *Osório R, Vilarinho L, Soares P.*
“Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotiroidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais”
 Acta Med. Port. 1992, 5, 131-134

- *Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A.*
“Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal”
 Hum. Genet. 1992, 89, 68-72

- *Osório R.*
“Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal”
 Bol. H. St.º António, 1992, 4 (2), 43-45

- *Almeida M, Marques J, Carmona C.*
“Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas”
 Arq. Med.1992, 6 (Sup1), 75

- *Marques J, Almeida M, Carmona C.*
“PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results“
 Intern. Paed. 1993, 8 (1), 138-139

- *Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M.*
“Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach”
 Devel. Brain Disf. 1993, 6, 78-82

- *Osório R, Vilarinho L.*
“Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied”
 Bull. ESPKU, 1993, (6th ed.), 6-7

- *Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Fernando C, Almeida I, Silveira C.*
“Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria”
 Rev. Port. Pediat. 1993, 24, 55-59

- *Osório R.*
“Neonatal Screening and Early Nursery Discharge”
 Screening, 1994, 3, 169-170

- *Vilarinho L, Marques J, Osório R.*
“Fenilcetonúria em Portugal”
 Arq. Med. 1994, 86, 401-404

- *Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
“Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation”
 Human Mutation 1995, 6, 192-194

- *Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L.*
“Stickler Syndrome in a PKU Patient”
J. Inher. Metab. Dis., 1996, 19, pg. 92

- *J Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
“Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population”
Hum. Mutation, 1997, 9, 272-273

- *Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F.*
“Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional”
Acta Pediatr. Port., 1997;28(6): 521-528

- *Rivera I, Leandro P, Konecki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*
“Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal”
J. Med. Genet., 1998, 30, 301-304

- *Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E.*
“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal”
Arq. Med. 1999, 13 (3), 163-168

- *Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter-Konecki U.*
“The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients”
Mol. Gen. Metab. 2000, 69, 195-203

- *Aguinaldo C*
“ Fenilcetonúria: a importância de uma dieta”
 Capítulo do livro “Crianças”
 Editora ACSM, 2001, 237-257

- *Vaz Osório R*
“Vinte anos de Diagnóstico Precoce”
Cadernos D.G.S., 2002, 1, 3-5

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

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

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

- *C. Rodrigues, P. Jorge, J. Pires Soares, I. Santos, R. Salomão, M. Madeira, R. Vaz Osório, R. Santos*
“Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism”
Eur. J. Endocr. 2005 ;152 :193-198

ANEXOS

Taxa de Cobertura desde o início do rastreio

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

