

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 2004

# Í N D I C E

1 – Introdução -----	3
2 – Desenvolvimento do Programa -----	6
3 – Comissão Nacional -----	19
4 – Assistência aos Doentes -----	23
5 – Resultados -----	28
6 – Conclusões -----	44
7 – Nota Final -----	47
8 – Publicações científicas da Equipa -----	49
9 – Anexos	
Anexo 1-----	55
Anexo 2-----	56
Anexo 3-----	57

# **INTRODUÇÃO**

## 1 - Introdução

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce completou 25 anos durante o ano de 2004, e nada melhor para comemorar umas bodas de prata do que realçar o que de melhor aconteceu durante o ano.

Os factos mais relevantes foram indiscutivelmente o início do rastreio alargado a mais 13 doenças Hereditárias do Metabolismo e a comunicação aos pais do resultado do rastreio através da Internet.

Ambas as iniciativas se encontram ainda em fase de desenvolvimento, estando neste momento só disponíveis para uma pequena faixa da população portuguesa. Porém, os resultados até agora verificados são suficientemente animadores para prevermos que estes serviços possam, até ao final de 2005, ser postos à disposição de todo o país.

O alargamento do rastreio, para lá dos problemas técnicos inerentes ao funcionamento do “tandem-mass”, põe várias questões relativas à organização e informação que não podem ser descuradas.

Há que informar os pais e os pediatras do que se pretende fazer, há que estabelecer uma rede com os hospitais de referência para onde os doentes rastreados possam ser rapidamente encaminhados, há que criar um circuito IGM - Hospital ou IGM - C. Saúde - Hospital, rápido e eficiente, etc.

Nesse sentido foram já estabelecidos contactos com a Sociedade Portuguesa de Pediatria e com os hospitais de referência, e estão a ser elaborados novos folhetos informativos para os pais e para os Centros de Saúde.

A propósito deste rastreio parece-nos interessante transcrever o editorial do Boletim da Associação Espanhola de Pediatria, de Dezembro de 2003:

*De há tempos a esta parte e especialmente nos países mais desenvolvidos, está-se a dar uma atenção crescente à chamadas “doenças raras”.*

*Podemos classificar uma doença como rara quando a sua prevalência é inferior a 5 por 10.000 habitantes. Mesmo sendo pouco frequentes, no seu conjunto afectam uma parte muito significativa da população. Estas doenças têm um grande interesse em pediatria, visto que 80% são de etiologia genética, e o seu início pode ocorrer nos primeiros tempos de vida.*

*O diagnóstico tem de ser muito precoce, não só para instituir um tratamento, sempre que tal seja possível, como para poder fazer um aconselhamento genético em tempo útil e avaliar o risco de recorrência em futuras gestações.*

*Os pediatras do século XXI têm obrigação de conhecer estas doenças raras, e o sistema nacional de saúde tem a obrigação de proporcionar centros especializados a nível nacional ou internacional que permitam levar a cabo os estudos bioquímicos, enzimáticos, moleculares ou genéticos, para identificar estes quadros e determinar as suas características, formas e variedades.*

*Actualmente já não é suficiente a descrição clínica, as manifestações radiológicas e o reconhecimento dos fenótipos mais ou menos característicos. É necessário aprofundar as bases moleculares, os mecanismos fisiopatológicos, os tipos de hereditariedade, etc., a fim de se conseguir um diagnóstico rápido e fiável e uma terapêutica eficaz e o mais precoce possível.*

*Há que ter em conta que a raridade destas doenças e a baixa prevalência de cada uma por si, pode dificultar os programas de investigação que levam ao seu correcto diagnóstico e tratamento, por “falta de rentabilidade” e porque o custo pode não ser posteriormente “compensado”, atendendo ao pequeno número de doentes afectados.*

*Esta rentabilidade economicista não pode ser defendida quando enfrentamos o grave problema das doenças raras.*

*É uma questão de solidariedade e de custos sociais que temos de assumir, como se aceita manter uma corporação de bombeiros mesmo que o mais provável seja que a nossa casa nunca vá sofrer um incêndio... ou até pode ser que sofra!*

Relativamente à informação do resultado do rastreio através da Internet, depois de obtido o consentimento da Comissão Nacional de Protecção de Dados, iniciamos em Outubro a distribuição das novas fichas por alguns Centros de Saúde, estando actualmente o programa informático do código da barras a sofrer ao últimos ajustes em termos de controle de qualidade.

O facto de se tratar de uma experiência pioneira na Europa, obriga-nos como é evidente a cautelas acrescidas, dado não nos podermos orientar por experiências já adquiridas.

Agrada-nos esta vitalidade do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, especialmente pelo que representa de entusiasmo e capacidade técnica de todos os elementos que integram o seu grupo de trabalho.

Parabéns ao aniversariante e parabéns a toda a equipa.

**DESENVOLVIMENTO  
DO PROGRAMA**

## 2 – Desenvolvimento do Programa

O Dr. Vaz Osório e a Doutora Laura Vilarinho, estiveram presentes no “Third European Regional Meeting of the International Society of Neonatal Screening”, realizado em Sevilha de 12 a 14 de Novembro, como representantes do nosso país.

Como habitualmente, este encontro foi destinado exclusivamente aos organizadores dos vários programas de rastreio, estando nele representados 22 países. Foram focados especialmente os problemas relativos à colheita das amostras de sangue, transporte, armazenamento, consentimento informado, alargamento dos rastreios, etc.

De 19 a 21 de Novembro realizou-se em Lisboa o “V Encontro Internacional da APOFEN”. Este encontro teve um número recorde de inscrições, tendo pela primeira vez uma participação muito activa e interessada de pais e doentes com outras doenças metabólicas para lá da Fenilcetonúria.

A parte científica foi de grande utilidade, sendo de destacar as comunicações dos responsáveis pelos Centros de Tratamento de todo o país, que procuraram dar aos pais não só uma ideia do trabalho desenvolvido, mas também do esforço actualmente em curso para a uniformização dos esquemas de tratamento da Fenilcetonúria e das outras Doenças Hereditárias do Metabolismo a nível nacional.

As actividades sociais para os nossos jovens doentes foram também muito agradáveis, tendo-se estabelecido uma simpática convivência entre todos.

Foi também muito compensador verificar como jovens fenilcetonúricos já com frequência de cursos superiores, começam a integrar-se na vertente científica destes encontros.

Comemorando os 25 anos do rastreio, foi realizado um segundo lançamento do livro “A picada no pézinho. Uma dúzia de histórias”, de Rui Vaz Osório, que teve uma recepção muito carinhosa por parte dos pais de todos os jovens presentes.

- Em Agosto, alguns jovens fenilcetonúricos portugueses marcaram mais uma vez a sua presença no simpático acampamento internacional de férias organizado pela Associação de Fenilcetonúria da Galiza.

- Foi desenvolvido durante o ano o projecto da informação a dar aos pais sobre o resultado do rastreio via Internet.

A primeira ideia era de que o acesso a essa informação, obrigatoriamente pessoal e privado, fosse possível através da introdução do número de beneficiário do pai ou da mãe. Esta hipótese porém foi rapidamente abandonada, pois além de não ser prática não teve a indispensável aprovação da Comissão Nacional de Protecção de Dados. Por proposta da referida Comissão passamos então a estudar outro sistema, utilizando um código de barras e o respectivo número impresso em cada um dos topos da ficha.

Em Setembro foram impressas as novas fichas, que além dos referidos códigos de barras estão também já preparadas para o preenchimento dos dados que mais nos interessam para o rastreio pelo “tandem - mass”. (Fig. 1)

ENVIAR PARA: INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES  
 PRAÇA PEDRO NUNES, 88 - 4099-028 PORTO TEL. 226 070 300 / 226 070 328

Filho de \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_  
 C. Postal \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_  
 Localidade \_\_\_\_\_

Nascimento \_\_\_\_\_ Prematuro  S  N   
 Colheita \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ gr.  
 Alimentação - Peito  Outra   
 Sexo  M  F  Medicação  S  N   
 Local da Colheita \_\_\_\_\_ Ictericia  S  N   
 Gêmeos  1  2  3   
 Distrito \_\_\_\_\_

A. R. S. / Seg. Soc.  ADSE  SAMS   
 Outros \_\_\_\_\_  
 N.º Beneficiário \_\_\_\_\_

Os dados recolhidos são tratados informaticamente no âmbito da gestão do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, sendo garantido aos seus titulares o direito de acesso, correcção e eliminação. Das informações constantes do impresso, o nome e morada dos progenitores bem como a data de nascimento da criança poderão ser comunicados para a prestação de informações sobre alimentação e cuidados de saúde infantil. Se não deseja receber tais informações, assinale com uma cruz e assinhe:

Assinatura \_\_\_\_\_

Para saber o resultado do teste do seu filho, consulte na Internet  
 www.diagnostico precoce.org e digite este número.

Fig. 1

O talão destacável da esquerda será entregue aos pais no Centro de Saúde, no acto da colheita. Estes, quinze dias depois, consultando na Internet a nossa página e introduzindo o número de código impresso no referido talão, poderão ter acesso ao resultado em termos de “normal” ou “em curso”. (Fig. 2)

Os resultados positivos continuarão a ser comunicados pelo telefone, directamente ou através do Centro de Saúde.

Como estes resultados são comunicados em média 12 dias após o nascimento e os da Internet só o são 15 dias após a colheita, não haverá qualquer interferência ou conflito entre as duas informações.

Estas fichas começaram a ser distribuídas por alguns centros de Saúde aleatoriamente dispersos por todo o país em princípios de Outubro, sendo acompanhadas dum nota explicativa sobre o modo de funcionamento.

O objectivo era basicamente colhermos elementos sobre 2 parâmetros:

- A – Funcionamento do sistema
- B – Adesão dos pais

A – O sistema ensaiado revelou-se prático e eficaz. Porém, tendo-se verificado a possibilidade de ocorrência de duplicação de números código, todo o programa foi suspenso, e estamos actualmente a reformulá-lo com novos e mais apertados controlos de qualidade

B – A adesão dos pais ultrapassou as nossas melhores expectativas. Para 3.810 fichas com resultados lançados na Internet entre Outubro e Dezembro, registamos 4.256 visitas, o que, mesmo sabendo que muitos pais terão feito várias consultas à página na busca do seu resultado, representa indiscutivelmente uma adesão muito elevada, especialmente por se tratar dum população dita como pouco frequentadora da Internet.

Esperamos retomar este projecto até ao início de Fevereiro de 2005.

**DIAGNÓSTICO PRECOCE**  
PROGRAMA NACIONAL

INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA

**Resultados do teste do Pézinho**

NAVEGAÇÃO  
- Voltar

Código de barras: 5200401208905

Filho de	Dt. nascimento	Recebida em	Resultado
A. C. FERREIRA	10-10-2004	18-10-2004	NORMAL

Instituto de Genética Médica | Praça Pedro Nunes, 88 | 4099-028 Porto - Portugal | Tel.: (+351) 226 070 300 | Fax: (+351) 226 070 399

LojaV 2003

Fig. 2

- Rastreio alargado com o “tandem – mass”

Em Setembro iniciou-se o rastreio em paralelo da Fenilcetonúria pelo método enzimático (Quantase), e pelo “tandem – mass”. O objectivo deste trabalho foi avaliar a fiabilidade do método bem como a reprodutibilidade dos resultados.

Este estudo foi efectuado em recém-nascidos dos distritos do Porto e Aveiro, tendo sido estudadas em duplicado 5.000 amostras até finais de Dezembro.

Apesar do trabalho estar orientado basicamente para o estudo dum só parâmetro, a fenilalanina, foram também pesquisadas e interpretadas todas as restantes alterações significativas encontradas, o que nos levou ao diagnóstico precoce de outras duas doenças hereditárias do metabolismo: uma acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (acidúria orgânica) e um déf. da b-Oxidação mitocondrial dos ácidos gordos – MCAD.

Os bons resultados obtidos vão-nos permitir avançar no próximo ano com o rastreio alargado a mais 13 Doenças Hereditárias do Metabolismo, o que contamos fazer a partir do início de 2005.

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

O rastreio será feito inicialmente nos distritos do Porto, Braga, Viana, Vila Real, Bragança, Aveiro, Viseu, Guarda e Coimbra. Quando completarmos o estudo de cerca de 50.000 amostras e tivermos bem testada no terreno a nossa organização, o rastreio será então alargado a todo o país.

A equipe directamente envolvida neste trabalho é constituída pelos Drs. Laura Vilarinho, Hugo Rocha e Ana Marcão, e pela técnica Carmen Sousa.

- Em 14, 15 e 16 de Maio, realizou-se em Panxón o “Encontro da Associação de Fenilcetonúria da Galiza”, tendo estado presente e colaborado activamente uma delegação do nosso país constituída pelos Drs. Vaz Osório, Manuela Almeida, Esmeralda Martins e Júlio Rocha.
- Continuaram as reuniões de trabalho com a “Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA”, para a utilização de amostras anónimas de sangue excedentário das fichas do rastreio. O trabalho que visa conhecer a prevalência de grávidas seropositivas em Portugal, deverá ficar concluído em 2005.

- Terminou o projecto de investigação sobre a prevalência do Citomegalovírus nos recém-nascidos portugueses a partir do sangue excedentário do rastreio. Em 2005 os resultados obtidos serão objecto de publicação.

A nossa página da Internet, conforme já foi referido no relatório do ano passado, já estava desde 2003 ligada à página da “International Society for Neonatal Screening” (ISNS). Faltava-nos porém conseguir o inverso, ou seja, que os utilizadores desta página pudessem, a partir dela, ter acesso à nossa.

Em Novembro, durante o encontro de Sevilha, fizemos esse pedido ao Prof. Torresani, da direcção da “ISNS”, e na semana seguinte estava tudo concretizado. Hoje, e em qualquer parte do mundo, quem consultar a página da ISNS com um simples “clic” na bandeirinha portuguesa terá acesso imediato à nossa página.

O próximo passo será possivelmente o lançamento duma versão em língua inglesa.

- O “software” fornecido com o nosso sistema de espectrometria por “tandem – mass”, está mais direccionado para o diagnóstico do que para os rastreios sistemáticos. Assim, nasceu a ideia de pedir apoio à Universidade de Aveiro, no sentido da criação duma nova aplicação, pensada à medida das nossas necessidades.

A equipa que se dedicou a esta tarefa foi constituída pelos Drs. Miguel Pinheiro, José Luís Oliveira e Manuel R. Santos, da Universidade de Aveiro, e pelos Drs. Hugo Rocha, M. Luís Cardoso e Laura Vilarinho do Instituto de Genética Médica.

Foi desenvolvido um óptimo trabalho, que, assim o pensámos, deverá resolver todos os nossos problemas.

Segundo os autores, a nova aplicação denominada “NeoScreen”, pode ajudar os técnicos a utilizar melhor o grande número de dados obtidos (com mais de 50 parâmetros por amostra), e pode facilitar o desenvolvimento duma metodologia apropriada para controle de qualidade.

A aplicação consiste num sistema de informação apoiada em critérios matemáticos e estatísticos, que permite automatizar a avaliação dos dados.

Esta nova aplicação poderá também vir a ser posta à disposição da equipa da Universidade de Santiago de Compostela, que trabalha com equipamento semelhante e em colaboração activa connosco.

- Controle de qualidade – No âmbito do controle de qualidade do Laboratório Nacional de Rastreio, participamos nos seguintes programas:

***TSH e Fenilalanina***

- National External Quality Assessment Schemes (NEQAS). Inglaterra

***“tandem – mass”***

- Centers of Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta (USA)  
Proficiency – Trimestral  
Quantitativo – Bianual
- Hamburgo (Alemanha) – Bianual
- European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening Diagnosis and Treatment of Inherited Disorders of Metabolism (ERNDIM)  
Proficiency – Bianual

Os nossos resultados têm sido muito bons, o que nos permite avançar com segurança para a institucionalização do rastreio alargado

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, 17 de Janeiro

“Banco de ADN - Fins clínicos – Protecção de dados.”

*Rui Vaz Osório*

- Nas “XL Conferências de Genética”  
Porto, 29 e 30 de Janeiro

“25 anos de História do Rastreio Neonatal em Portugal”

*Rui Vaz Osório*

“Consensos no tratamento de doenças metabólicas”

*Manuela Almeida*

“Fenilcetonúria Clássica. O que sabemos hoje”

*Carla Carmona*

“Rastreio neonatal alargado, a palavra dos pais”

*Rui Barros*

“Resultados preliminares da experiência da Unidade de Biologia Clínica com MS / MS”

*Hugo Rocha*

“Diagnóstico pré sintomático vs diagnóstico clínico das doenças metabólicas mais frequentes na zona norte. Experiência do H. M.<sup>a</sup> Pia”

*Esmeralda Martins*

“Os Guthrie cards no diagnóstico da infecção congénita por CMV”

*Paulo Paixão*

- Na “8<sup>a</sup> Reunião da Sociedade Médica dos Hospitais Civis de Lisboa”

Lisboa, 25 de Março

“Genética na prática clínica actual. Aspectos éticos”

*Rui Vaz Osório*

- Nas “1<sup>as</sup> Jornadas de Enfermagem de Obstetrícia, Puerpério/Berçário. Uma vida para a vida”. Mesa redonda – Bebé seguro.

Porto, 28 e 29 de Outubro

“Diagnóstico Precoce”

*Rui Vaz Osório*

- No “V Encontro Nacional da APOFEN”

Lisboa, 19 a 21 de Novembro

“História do rastreio”

*Rui Vaz Osório*

“Determinantes da adesão a um regime terapêutico: Importância da adesão familiar”

*Carla Carmona*

“Para além da mistura de aminoácidos”

*Júlio Rocha*

“Truques e dicas nas Doenças Hereditárias do Metabolismo das Proteínas”

*Filipa Pimentel*

“Doenças Hereditárias do Metabolismo das Proteínas – Uniformização do tratamento a nível nacional”

*Manuela Almeida*

“Diagnóstico Precoce alargado a 13 doenças metabólicas: algumas especificidades”

*Laura Vilarinho*

- Na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da U. P.  
Porto, 31 de Março

“Restrição proteica nas Doenças Hereditárias do Metabolismo – Presente e futuro do apoio nutricional”

*Manuela Almeida*

- No Workshop “Doenças Metabólicas – Doenças com restrição proteica”  
IGM, Porto, 28 de Janeiro

“Fenilcetonúria”

*Júlio Rocha*

“Acidúria glutárica tipo I”

*Júlio Rocha*

“Restrição proteica nas DHM – Presente e futuro do apoio nutricional”

*Manuela Almeida*

- Na “Reunião da Asociación Fenilcetonúrica de Galicia”  
Panxón, 14 e 15 de Maio

“Tratamiento dietético en la PKU”

*Júlio Rocha*

“Otras enfermedades metabólicas”

*Esmeralda Martins*

- No “II Congresso de Nutrição e Alimentação – Alimentação, da arte à política”  
Aveiro, 28 de Maio

“Suplementação, fortificação e novos alimentos no tratamento das doenças metabólicas”

*Júlio Rocha*

- No “XV Encontro Nacional de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Hiperactividade(s) e Saúde Mental”

Braga, 9 e 10 de Dezembro

“Hiperactividade(s) na Fenilcetonúria Clássica”

*Carla Carmona*

- No “II Simposium da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas”  
Porto, 4 a 6 de Novembro

“The Str Allelic System in the Phenylalanine Hydroxylase Gene Characterization of PKU Chromosomes in a Portuguese Population”

*C Martins, I Rivera e I Almeida*

A Dr.<sup>a</sup> Manuela Almeida deu uma aula sob o tema “Fenilcetonúria” na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação

Porto, 19 de Abril

O Dr. Vaz Osório deslocou-se a algumas Escolas, referindo sempre nas suas palestras a importância do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce.

2 de Fevereiro – Escola de St<sup>o</sup> Tirso

17 de Fevereiro – Escola de Paços de Ferreira

20 de Abril – Escola das Caldas de Vizela

29 de Abril – Escola de Rio Tinto

27 de Maio – Colégio dos Orfãos, Porto

Entrevistas e programas na televisão:

- Em 26 de Fevereiro foi dada uma entrevista ao jornal "O Primeiro de Janeiro" sobre o nosso projecto de tratamento da Fenilcetonúria com a BH4.
- Em 1 de Março foi apresentado um programa na RTP1 sobre o mesmo tema.
- Em 15 de Março foi feita uma reportagem na TVI sobre o rastreio e tratamento da Fenilcetonúria.

## Posters apresentados

- No “41st Annual Symposium of the Society for Study of Inborn Errors of Metabolism”

Amsterdam, 31 de Agosto a 3 de Setembro

“Can we screen for galactosemia based on amino acids data from MS/MS?”

*Hugo Rocha, M. Luís Cardoso e L. Vilarinho*

“A Computer – based solution for screening of inherited metabolic diseases”

*M. Pinheiro, J. Oliveira, M. Santos, H. Rocha, M. Cardoso e L. Vilarinho*

Nota – Estes dois trabalhos foram posteriormente publicados como “abstracts” no  
J. Inher. Met. Dis. 2004,27,1,4

- No “5th International Simposium of Biological Medical Data Analysis 04”  
Barcelona, 18 e 19 de Novembro

“Neoscreen: A software application for MS/MS Newborn Screening Analysis

*M. Pinheiro, J. Oliveira, M. Santos, H. Rocha, M L Cardoso e L. Vilarinho*

Nota – Este trabalho foi posteriormente publicado na revista:

Biological and Medical Data Analysis, 2004: 450 – 457

- Na “XVI Reunião do H.C.Mª Pia – Da criança ao jovem adulto”

“A importância da abordagem multidisciplinar numa doença metabólica:  
a Fenilcetonúria.”

*C. Carmona, M. Almeida, J. Rocha, E. Martins, e C. Barbot*

“Fenilcetonúria: Seguimento na Consulta de Diagnóstico Precoce do IGM” (\*)

*M. Almeida, J. Rocha, C. Carmona, L. Vilarinho e J. Pires Soares*

(\*) – Prémio para o melhor poster

- No "The Dietary Management of Inborn Errors of Metabolism Meeting"  
Londres, 12 de Março  
"Phenylketonuria (PKU): The dietary management. Experience of IGM"  
*M. Almeida, J. Rocha, C. Carmona, L. Vilarinho e J. Pires Soares*

A Dr.<sup>a</sup> Carla Carmona continuou o seu processo de doutoramento na Universidade do Minho. O projecto de investigação é subordinado ao tema:

"Fenilcetonúria: aspectos psicológicos na abordagem de uma doença crónica".

**COMISSÃO NACIONAL**

### 3 – Comissão Nacional

A reunião anual dos grupos de trabalho dos vários Centros de Tratamento, realizou-se em Coimbra num hotel fronteiro ao Hospital Pediátrico, no dia 14 de Fevereiro de 2005.

Estiveram presentes representantes dos Centros de Tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo, bem como representantes das Unidades de Doenças Metabólicas dos Hospitais de S. João, Maria Pia, Gaia, Pediátrico de Coimbra, Sta Maria e D. Estefânia, num total de 23 participantes.

- A reunião começou pela confirmação dos casos de Fenilcetonúria e de Hipotiroidismo Congénito detectados no rastreio durante o ano de 2004, decisões a tomar em relação aos doentes em estudo e informações sobre os casos em tratamento nos vários centros.
- O Dr. Júlio Rocha referiu a importância das amostras de sangue para controle dos doentes fenilcetonúricos serem sempre colhidas após o jejum da manhã, uma vez que o catabolismo nocturno faz baixar ligeiramente os valores de fenilalanina no sangue.
- Ficou estabelecido que só vale a pena proceder-se ao estudo das biopteridinas quando os valores de fenilalanina no sangue forem iguais ou superiores a 6 mg/dl.
- Conforme ficou decidido na reunião do ano passado, alguns doentes da Região Sul e todos os da Região Centro, têm vindo a fazer os controlos dos valores da fenilalanina, no Laboratório Nacional de Rastreios, no IGM, para sua maior comodidade e mais rapidez na saída dos resultados. Porém, os valores das análises por vezes têm sido dados directamente aos doentes, o que não nos parece boa prática médica. O Dr. Vaz Osório propôs que o laboratório enviasse directamente os resultados aos Centros de Tratamento por “e-mail”, sendo posteriormente e a partir daí a informação veiculada para os doentes. Ficou estabelecido que assim se faria no futuro.

Foi também discutida a forma mais simples dos doentes enviarem os respectivos P1 ao Instituto.

A Professora Isabel Tavares de Almeida propôs que se procedesse a troca de amostras entre os laboratórios de Lisboa e Porto no sentido de procurar minimizar a possibilidade de divergências nos resultados.

- Foram explicados os motivos porque não avançamos este ano com o ensaio de tratamento da Fenilcetonúria com a BH4, e que adiante se referem.
- A Dr.<sup>a</sup> Carla Carmona combinou com a Dr.<sup>a</sup> Manuela Madeira fornecer o protocolo de acompanhamento das crianças com Hipotiroidismo Congénito, à Dr.<sup>a</sup> Patrícia Costa e outras psicólogas estagiárias do seu Serviço. O objectivo é “levar a cabo uma pesquisa de informação pertinente que permita a futura elaboração de um protocolo entre a Endocrinologia e a Consulta Saúde Materna, Infantil e Juvenil para a avaliação das crianças e jovens dos 0 aos 16 anos, bem como da uniformização dos critérios”.

### **Rastreio alargado de outras Doenças Hereditárias do Metabolismo**

A Doutora Laura Vilarinho fez o ponto da situação, referindo todo o processo de instalação, calibrações, ensaios, formação de pessoal, etc., que ocorreram entre 2002 e 2003, bem como os ensaios em duplicado para rastreio da Fenilcetonúria efectuados nos últimos meses de 2004.

Referiu também que o rastreio piloto nas Regiões Norte e Centro do País deverá arrancar entre Fevereiro e Março de 2005.

O Dr. Vaz Osório referiu o esquema organizativo já apresentado na reunião do ano passado, onde se tinha discutido o tipo e número de Hospitais de Referência, primeiros contactos com os doentes, etc., e pediu a opinião dos presentes no sentido de se proceder a eventuais ajustes e alterações.

A Dr.<sup>a</sup> Elisa Leão sugeriu que nas fases iniciais o número de Hospitais de Referência fosse reduzido, para que houvesse oportunidade de os médicos envolvidos adquirirem mais experiência no tratamento precoce destas doenças.

O assunto foi largamente discutido, dado que as situações de férias, doença ou outras indisponibilidades tornam fundamental a existência de alternativas. Ficou tacitamente assente que durante o estudo piloto o número de hospitais de referência fosse logicamente reduzido, sendo depois progressivamente alargado. A experiência do ano de 2005 vai ser o nosso melhor mestre neste assunto.

Ficou também estabelecido que a comunicação dum resultado positivo no rastreio deverá ser feita, sempre que possível, em primeiro lugar ao médico hospitalar da Unidade de Doenças Metabólicas do hospital de referência, devendo este tomar todas as medidas necessárias para contactar e eventualmente internar o doente.

Se este contacto não for possível, será então feito através do médico de família do Centro de Saúde.

Os casos detectados nos Açores e na Madeira serão referenciados aos Drs. Francisco Gomes, Clara Macedo e Elena Ferreira, que os orientarão para os hospitais locais, sendo posteriormente transferidos para um hospital de referência.

Tal como nas outras situações discutidas, o primeiro ano de prática do rastreio irá revelar as vantagens e inconvenientes deste sistema.

A Professora Isabel Tavares de Almeida lembrou os problemas que podem surgir por o nível de diagnóstico laboratorial do “tandem-mass” nem sempre ser linear, e por exemplo, nem todos os perfis de acilcarnitinas serem claros e diagnósticos, perguntando o que estava pensado em relação a este problema.

A Doutora Laura Vilarinho esclareceu que todos estamos conscientes de que não vai ser fácil. O nosso propósito é pois de só promover o contacto com os doentes nos casos em que o perfil encontrado seja claramente típico da doença. Os níveis atípicos não serão considerados.

Poderão portanto ocorrer casos que só entrem em descompensação tardiamente, precisamente por o perfil apresentado ao rastreio não ser claramente indicativo de doença. Os pediatras deverão estar atentos a esta situação.

A Dr.<sup>a</sup> Manuela Almeida lembrou que o ano passado tinha ficado decidido que seria a Consulta de Nutricionismo do IGM a redigir o livro sobre o “Tratamento Uniformizado das Doenças Hereditárias do Metabolismo”.

Apresentou o trabalho já feito em relação a algumas destas doenças, para que agora seja revisto e eventualmente modificado pelos técnicos das consultas de Lisboa e Coimbra.

**ASSISTÊNCIA AOS DOENTES**

#### 4 – Assistência aos doentes

- A assistência aos doentes rastreados continua a processar-se como habitualmente nos Centros de tratamento de Lisboa, Porto, Coimbra, Funchal, Ponta Delgada e Angra do Heroísmo.

O apoio laboratorial aos Centros da Madeira e Açores é dado pelos Centros do Porto e Lisboa.

- O tempo médio de início de tratamento foi este ano de 12,1 dias, cumprindo-se assim o objectivo de manter este valor entre os 12 e os 13 dias de vida.

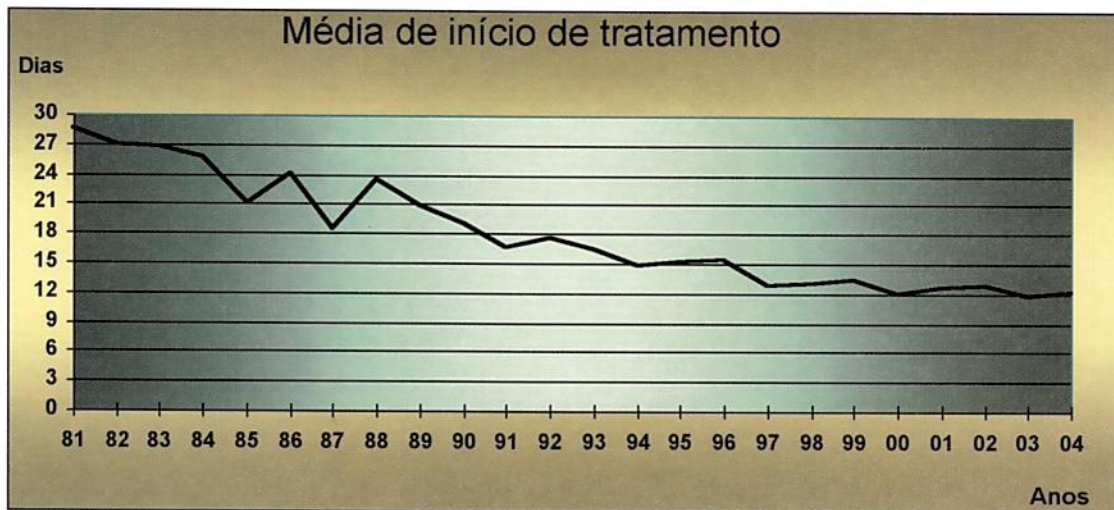


Fig. 3

- O diagnóstico etiológico dos casos de Hipotiroidismo Congénito por cintilografia com Tecnésio aos 3 anos de idade, foi já efectuado em 229 crianças, com os resultados referidos na Fig. 4.

	Hipoplasia	Ectopia	Agenesia	Hiperplasia	Tiróide com dimensões e localização normais
Porto	5	96	18	14	10
Lisboa	2	35	26	-	14
Coimbra (1)		12		4	-
<b>Total</b>		87		18	24

(1) Dados referentes a 2002

Fig. 4

- Em 18 de Maio, uma delegação composta pelos Drs. Vaz Osório, Laura Vilarinho e Arquitecto Rui Barros, presidente da APOFEN, foi recebida pela direcção do INFARMED, no sentido de tentar desbloquear os problemas relativos à importação da BH4.

A posição do INFARMED foi colaborante mas muito clara. Dado a BH4 não estar registada como medicamento em nenhum país do mundo, não é possível segundo a legislação portuguesa, conceder a pretendida licença de importação, e o facto de alguns países já a utilizarem não significa que nós o possamos também fazer.

No decorrer das iniciativas que então tomamos para tentar desbloquear o problema, estabelecemos contacto com o laboratório norte americano BioMarin, que se propõe conseguir até ao fim do ano a aprovação da BH4 como medicamento nos Estados Unidos, e a sua posterior comercialização com o nome de "Phenoptin".

Decidimos então aguardar que isso aconteça e deixar a resolução deste problema para o ano de 2005.

- Na Consulta de Psicologia, para além da avaliação e seguimento dos casos, continuam a ser feitos contactos frequentes com estruturas de intervenção precoce (da segurança social ou privadas), de ensino pré-primário, primário e secundário, colaborando com professores e técnicos de educação especial na implementação de programas de intervenção comportamental ou de apoio pedagógico em áreas cognitivas específicas, bem como na planificação de uma orientação escolar ou vocacional futura.

O apoio à família e a intervenção familiar são feitos sempre que tal seja necessário.

Foi elaborado durante este ano um folheto informativo sobre o Hipotiroidismo Congénito.

- Algumas acções desenvolvidas na Consulta de Nutrição:
  - Foi feita a revisão das "Tabelas de equivalentes em aminoácidos e proteínas" para Doenças Hereditárias do Metabolismo com restrição proteica.
  - Foi elaborada uma tabela com a composição nutricional de leites adaptados, farinhas e sumos existentes no mercado, bem como a revisão da tabela de composição nutricional dos produtos hipoproteicos pobres em fenilalanina e à venda no IGM.

- Na “Escola de Cozinha” continuou a experimentação de receitas elaboradas pelos pais e destinadas ao 3º volume de livro “Comer bem... sem fazer mal”, e continuaram também as aulas com os pais para ensino das receitas já publicadas nos volumes 1 e 2.
- Fizeram-se visitas às escolas onde crianças fenilcetonúricas fazem a sua aprendizagem, com o objectivo de explicar aos professores a doença e o tratamento dietético, bem como possíveis problemas que se podem evitar.
- O Dr. Rogério Alves, nutricionista do Centro Hospitalar do Funchal, estagiou nesta consulta de 21 a 23 de Abril. A sua formação visou reforçar conhecimentos que lhe permitam ter um melhor controle dietético sobre as crianças com Fenilcetonúria seguidas no Centro de Tratamento da Madeira.

Com o objectivo de facilitar a organização das dietas para as doenças metabólicas e de melhorar o apoio aos jovens fenilcetonúricos, realizaram-se no Instituto de Genética Médica os seguintes cursos:

- **Workshop de Doenças Metabólicas – Dietas com restrição proteica**  
Organização da Consulta de Nutrição, 28 de Janeiro
- **Manuseamento do programa feito em Excel para dietas com restrição proteica – Doenças Metabólicas**  
Organização da Consulta de Nutrição, 13 e 18 de Janeiro
- **Educação para a sexualidade na PKU (a partir dos 15 anos de idade)**  
Organização da Maternidade Júlio Dinis (Espaço Jovem) e das Consultas de Fenilcetonúria, Nutrição e Psicologia, em 25 de Outubro
- **Educação para a adolescência na PKU (11-14 anos de idade)**  
Organização da Maternidade Júlio Dinis (Espaço Jovem) e das Consultas de Fenilcetonúria, Nutrição e Psicologia  
18 de Outubro e 22 de Novembro

Foram editados alguns livros com informações úteis sobre Doenças Hereditárias do Metabolismo, especialmente direccionados aos pais e aos professores.

“Doenças Hereditárias do Metabolismo das Proteínas – Truques e Dicas”

Filipa Pimentel, Júlio Rocha e Manuela Almeida

ISBN 972-8475-07-1

“Homocistinúria Clássica”

Manuela Almeida, Manuela Nogueira e Júlio Rocha

ISBN 972-8475-10-01

“Glicogenose Tipo Ia”

Júlio Rocha, Manuela Nogueira e Manuela Almeida

ISBN-972-8475-08-X

“Doenças do Ciclo da Ureia”

Manuela Almeida e Manuela Nogueira”

ISBN-972-8475-09-8

## **RESULTADOS**

## 5 – RESULTADOS

Foram estudados 108.564 recém nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada:

### R/N Estudados 2004

#### Meses / Distritos

Distrito	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
Viana Castelo	173	158	191	169	169	191	177	206	160	187	161	207	2.149
Braga	749	693	838	708	672	713	721	744	742	735	778	769	8.862
Vila Real	134	130	136	132	143	160	157	156	170	142	178	144	1.782
Bragança	64	90	85	76	55	57	93	86	93	60	73	86	918
Porto	1.790	1.414	1.766	1.605	1.501	1.657	1.671	1.671	1.849	1.742	1.749	1.701	20.116
Aveiro	536	488	585	538	522	567	549	570	588	542	518	588	6.591
Viseu	324	282	275	288	278	286	283	347	299	272	298	296	3.528
Guarda	106	85	101	96	93	90	81	104	106	96	94	100	1.152
Coimbra	370	345	401	396	388	361	394	419	414	406	417	362	4.673
Açores	281	213	259	238	237	244	232	251	262	243	258	250	2.968
Madeira	245	198	271	256	233	228	233	257	242	246	265	233	2.907
Leiria	402	322	385	357	343	390	362	388	434	382	350	371	4.486
Setúbal	670	589	795	724	614	680	736	769	847	768	747	778	8.717
Lisboa	2.045	1.967	2.316	2.077	2.076	2.081	2.158	2.120	2.316	2.049	2.127	2.231	25.563
Castelo Branco	120	116	160	106	130	119	131	130	107	123	125	143	1.510
Santarém	348	293	359	338	304	318	314	368	381	390	366	347	4.126
Beja	122	106	115	96	95	106	114	124	105	119	114	130	1.346
Portalegre	67	72	91	85	64	56	83	90	69	74	81	80	912
Évora	122	126	130	136	118	139	131	153	154	124	154	116	1.603
Faro	410	326	420	372	372	371	360	440	400	404	393	387	4.655
<b>Total</b>	<b>9.078</b>	<b>8.013</b>	<b>9.679</b>	<b>8.793</b>	<b>8.407</b>	<b>8.814</b>	<b>8.980</b>	<b>9.393</b>	<b>9.738</b>	<b>9.104</b>	<b>9.246</b>	<b>9.319</b>	<b>108.564</b>

Fig. 5

O número de recém nascidos estudados mensalmente foi o seguinte:

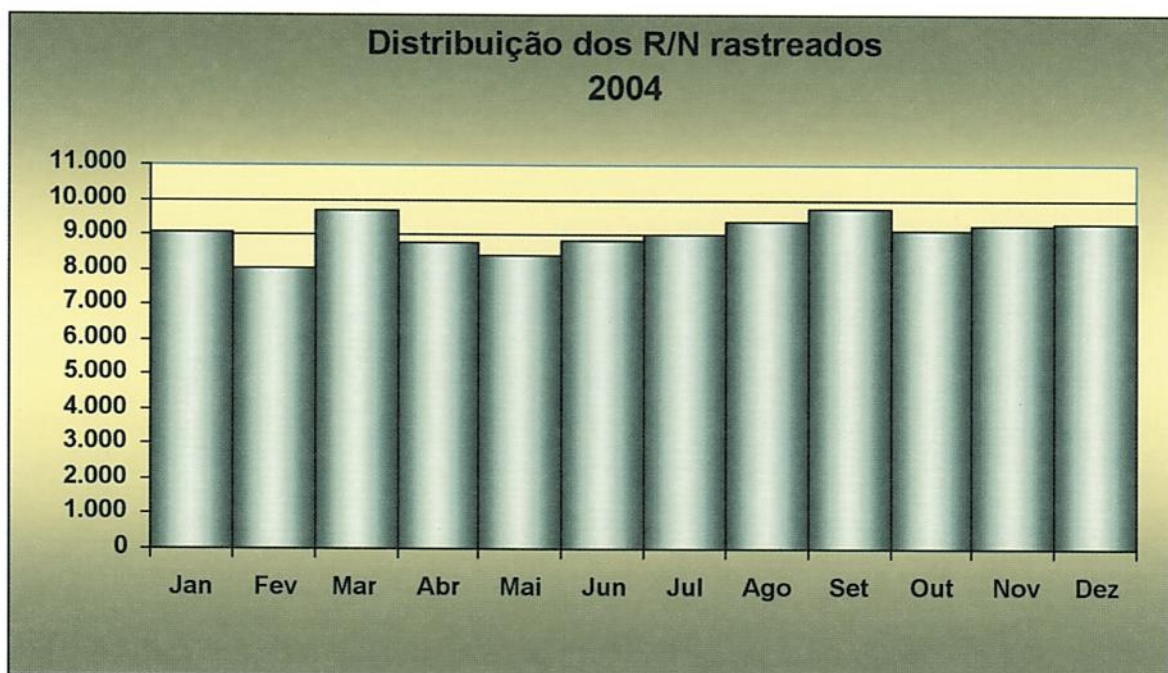


Fig. 6

Os valores mais baixos foram encontrados, como é normal, no mês de Fevereiro. Os mais altos, encontraram-se este ano nos meses de Março e Setembro, o que já foge ao habitual.

Foram encontrados 43 casos de Hipotiroidismo Congénito, 11 de Fenilcetonúria e 2 de outras Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM), com a seguinte distribuição por distritos:

#### Hipotiroidismo Congénito

<b>Leiria</b> .....	<b>2</b>
Nazaré .....	1
Vieira de Leiria .....	1
<b>Lisboa</b> .....	<b>14</b>
Cacém .....	1
Oeiras .....	1
Cascais .....	1
Lisboa .....	4

Alverca -----	1
Queluz -----	1
S. João das Lampas -----	1
Vialonga -----	2
Monte Agraço -----	1
Coruche -----	1
<b>Porto -----</b>	<b>7</b>
Valbom-----	1
Matosinhos -----	1
Paços de Ferreira -----	2
Leça da Palmeira -----	2
Valadares -----	1
<b>Santarém -----</b>	<b>1</b>
Santarém-----	1
<b>Évora -----</b>	<b>1</b>
Ciborro-----	1
<b>Coimbra -----</b>	<b>2</b>
Oliveira do Hospital -----	1
Coja -----	1
<b>Setúbal-----</b>	<b>4</b>
Setúbal -----	2
Amora -----	2
<b>Castelo Branco -----</b>	<b>1</b>
Castelo Branco -----	1
<b>Aveiro -----</b>	<b>2</b>
Arouca -----	1
Ovar -----	1

<b>Viana</b> .....	<b>3</b>
Barroselas .....	1
Viana .....	1
Ponte do Lima .....	1
<b>Guarda</b> .....	<b>2</b>
Almeida .....	1
Foz Côa .....	1
<b>Beja</b> .....	<b>1</b>
Odemira .....	1
<b>Faro</b> .....	<b>2</b>
Portimão .....	1
Tavira .....	1
<b>Bragança</b> .....	<b>1</b>
Bragança .....	1

### Fenilcetonúria

<b>Porto</b> .....	<b>4</b>
Leça da Palmeira .....	1
Gaia .....	1
Amarante .....	1
Porto .....	1
<b>Vila Real</b> .....	<b>1</b>
Vila Real .....	1
<b>Évora</b> .....	<b>1</b>
Estremoz .....	1
<b>Coimbra</b> .....	<b>1</b>
Figueira da Foz .....	1
<b>Guarda</b> .....	<b>1</b>
Guarda .....	1

**Aveiro** ----- **1**  
Vagos ----- 1

**Lisboa** ----- **2**  
Pontinha ----- 1  
Queluz ----- 1

#### Outras DHM

**Acidúria-3-Hidroxi -3-Metilglutárica** ----- **1**  
Porto ----- Paredes

**Déficit de MCAD** ----- **1**  
Aveiro ----- Aveiro

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	43	14	21	8	0	0
Fenilcetonúria	11	5	3	3	0	0
Acidúria 3-hidroxi-3 metilglutárica	1	1	0	0	0	0
Déf. de MCAD	1	0	0	1	0	0
Hiperfenilalaninemia (Galactosemia)	1	1	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>57</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Hiperfenilalaninemia moderada	7					

Fig. 7

Os 2 casos de Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica e déficite de MCAD foram detectados durante a execução de 5.000 testes de rastreio em duplicado para doseamento da fenilalanina, pelo método de rastreio e pelo “tandem-mass”.

O diagnóstico foi feito aos 8 e 11 dias de vida, e os dois bebés estão bem e em tratamento nos Hospitais de S. João (Porto) e Pediátrico (Coimbra).

Como habitualmente, em todos os casos com valores de fenilalanina > 3,5 mg/dl, é feito o doseamento da galactose. O caso de Galactosemia referido apresentava ao rastreio uma fenilalanina de 15,5 mg/dl, com uma galactose de 222,2 mg/dl (N<5).

É natural de Braga, e encontra-se em tratamento no H. S. João.

Os casos de Hiperfenilalaninemia Moderada, continuaram em observação mas sem tratamento, dado que os valores de fenilalanina se têm mantido abaixo dos 6 mg/dl.

Em relação à Fenilcetonúria e Hipotiroidismo Congénito, foram encontrados os seguintes casos transitórios:

### Casos transitórios

Doença	Nº Casos
Hipotiroidismo	60
Hiperfenilalaninemia	42
<b>Total</b>	<b>102</b>

Fig. 8

Embora com variações nas duas doenças, o número total de casos transitórios manteve-se sensivelmente igual ao ano passado.

Os casos de Hipotiroidismo Transitório (valores de TSH > 20  $\mu$ U/ml posteriormente não confirmados), estão representados no gráfico seguinte:

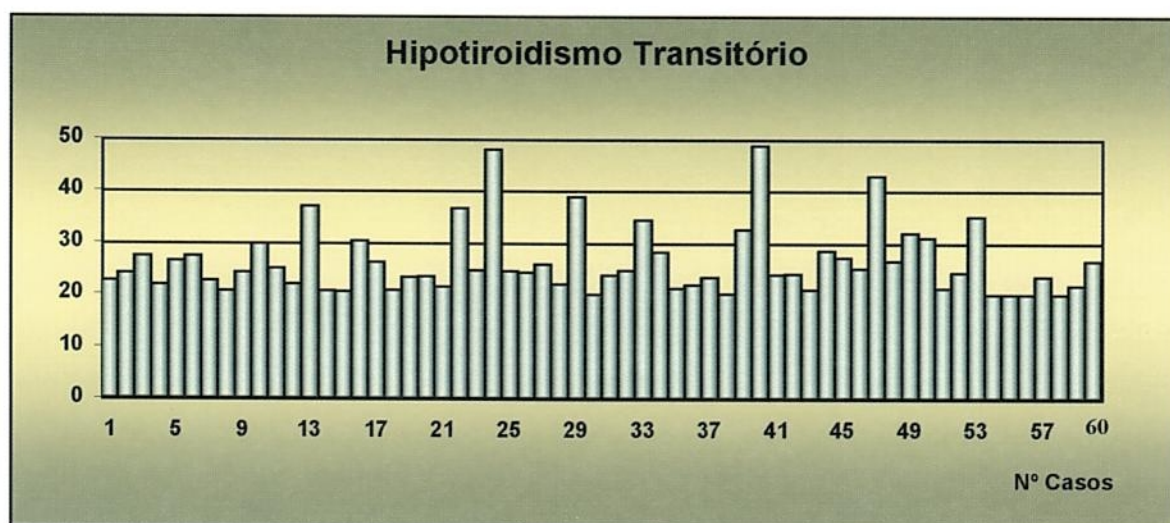


Fig. 9

Apareceram 3 casos com valores ao rastreio >40  $\mu$ U/ml de TSH, que posteriormente normalizaram sem necessidade de terapêutica, sendo 2 referentes a recém nascidos prematuros.

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

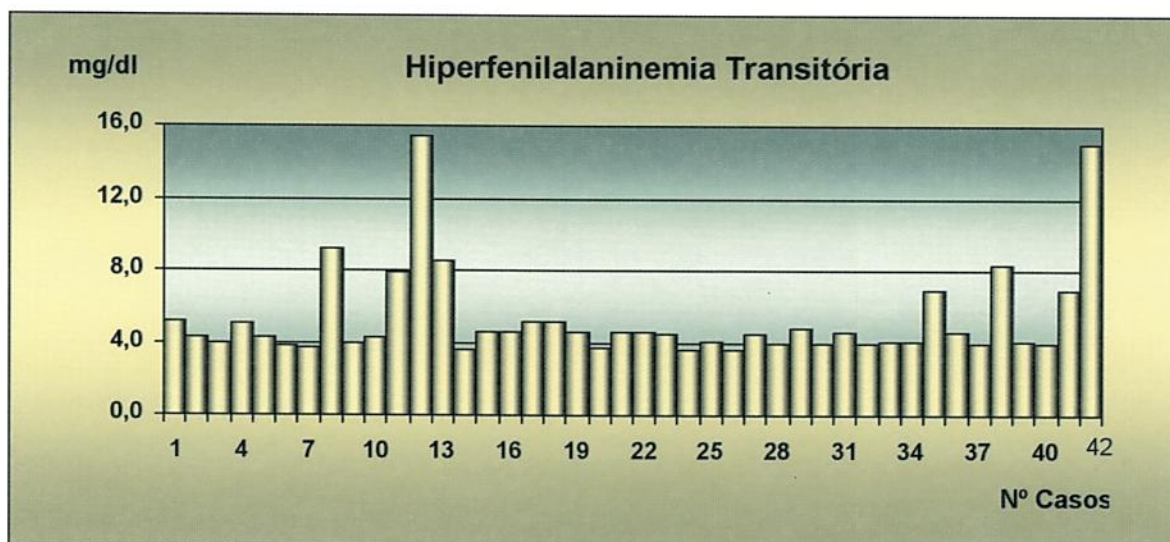


Fig. 10

Dois casos merecem uma referência especial.

O caso n.º 12 com 15,5 mg/dl de fenilalanina e que se revelou como sendo uma galactosemia.

O caso n.º 42 com 15,0 mg/dl de fenilalanina ao rastreio, era um grande prematuro, nascido no H. Pedro Hispano, em Matosinhos. O estado geral deste bebé era muito mau, pelo que poucos dias após o rastreio foram feitas várias análises, que revelaram alterações significativas no padrão de aminoácidos, secundárias a processo catabólico. A fenilalanina estava então em 7,0 mg/dl, tendo normalizado em nova análise feita 4 dias depois.

Há ainda a referir 3 casos com valores de fenilalanina superiores a 8 mg/dl, e que posteriormente normalizaram.

O primeiro era uma caso de prematuridade e sepsis, o segundo era também prematuro e o terceiro, com uma ureia muito elevada, tinha todos os sinais de hemoconcentração.

Analisando a evolução dos casos ditos transitórios ao longo dos últimos anos, obtemos o seguinte gráfico:

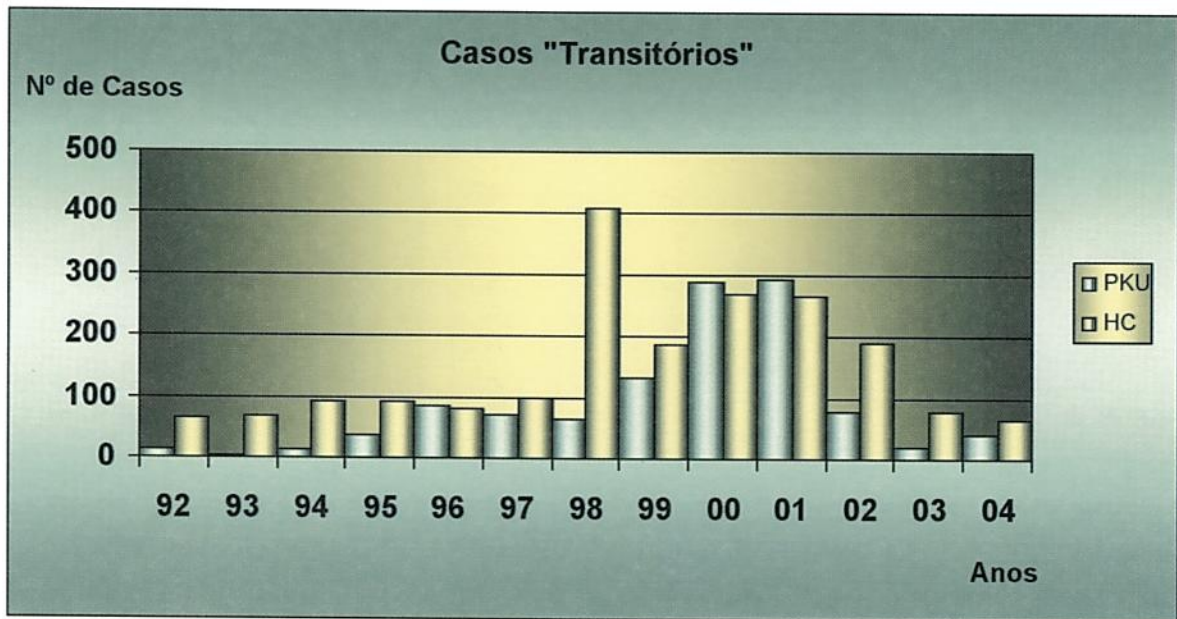


Fig. 11

Verifica-se que após as grandes oscilações ocorridas entre os anos 98 e 02 e já discutidas no relatório anterior, temos agora estes valores aparentemente estabilizados.

### Hipotiroidismo Congénito

Os valores aos rastreio dos 43 casos detectados encontram-se representados no gráfico seguinte:

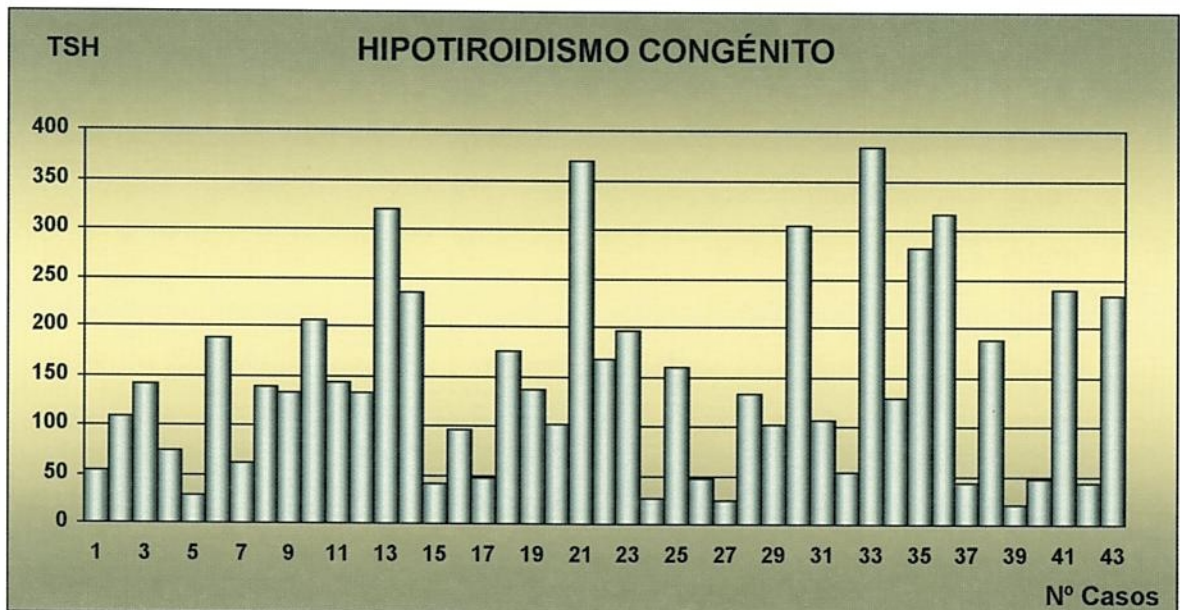


Fig. 12

Encontramos 10 casos com valores inferiores a 50  $\mu\text{U/ml}$  de TSH, oscilando os valores limites entre 21,0 e 46,2.

Há ainda a referir um caso de Hipotireoidismo Hipofisário diagnosticado no H. Pediátrico de Coimbra.

O bebé era suspeito de alterações metabólicas, tendo sido pedidas pelo Hospital Pediátrico ao IGM, cinco dias após o rastreio, uma série de análises, incluindo o doseamento da IRT, galactose, TSH e T4. Estas análises revelaram uma TSH de 1,4  $\mu\text{U/ml}$  com uma T4 de 1,0  $\mu\text{g/dl}$ , tendo-se então verificado que na ficha de rastreio estes valores eram respectivamente de 2,7 e 1,8.

### Fenilcetonúria

Os valores ao rastreio dos 11 casos detectados, encontram-se representados no quadro seguinte:

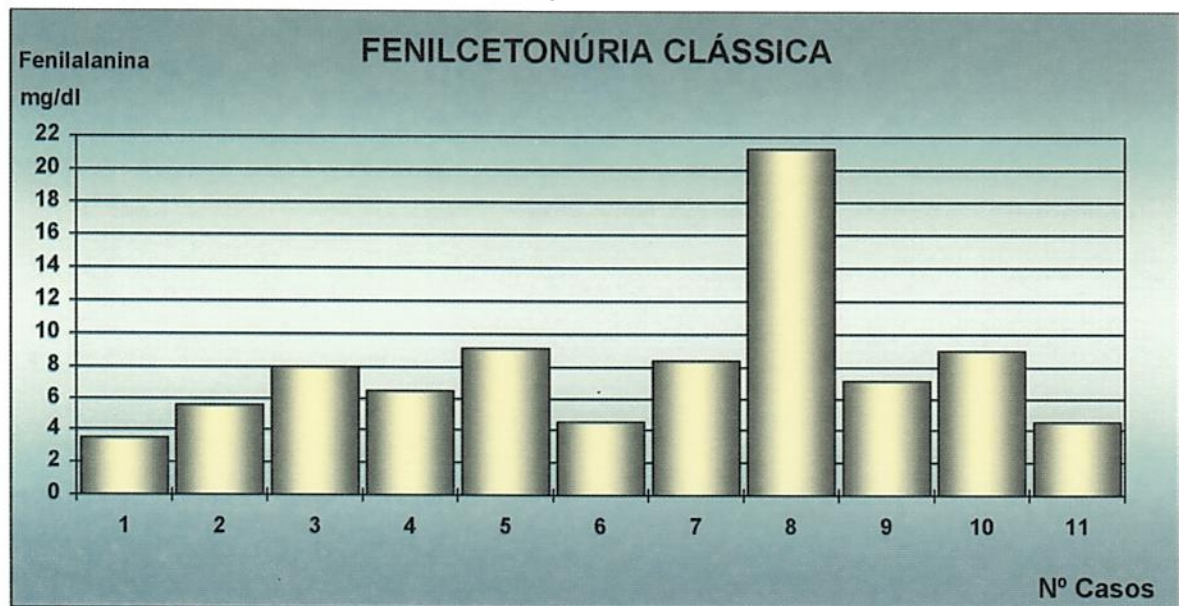


Fig. 13

Quatro casos apresentavam valores inferiores a 6mg/dl. Estes valores oscilaram entre os 3,6 e os 5,6 mg/dl de fenilalanina, tendo-se mantido em observação durante algum tempo.

Iniciaram a dieta quando os valores ultrapassaram os 6,0 mg/dl.

Estas situações, quer sejam relativas à Fenilcetonúria quer ao Hipotiroidismo Congénito, são bem representativas de como é possível com um critério bem estabelecido para os valores de chamada e a utilização de técnicas rigorosas e precisas, detectar casos com valores tão baixos, sem inflacionar significativamente o número de falsos positivos ou “transitórios”.

Número total de análises efectuadas em 2004

	Análises (Fen + TSH)		Controlo de Doentes		Motivo das Repetições						Total de Testes Efectuados
	Até 3 Meses	> 3 Meses	PKU	HC	Não Eluição	Valor alto			Sangue Insuficiente	Outros	
						Fen	TSH	T4			
Janeiro	18.156	10	138	40	3	10	8	0	38	4	18.407
Fevereiro	16.026	6	146	23	0	10	11	0	38	4	16.264
Março	19.358	10	179	35	0	10	17	1	44	4	19.658
Abril	17.586	4	188	25	0	8	10	0	38	4	17.863
Maió	16.814	6	145	36	2	5	5	0	36	3	17.052
Junho	17.628	4	160	29	0	2	9	0	22	1	17.855
Julho	17.960	6	158	35	3	7	7	0	22	2	18.200
Agosto	18.786	14	172	2	1	5	12	0	20	2	19.014
Setembro	19.476	8	182	34	2	8	13	0	10	4	19.737
Outubro	18.208	6	185	28	2	6	7	0	42	2	18.486
Novembro	18.492	4	162	6	2	11	5	0	42	6	18.730
Dezembro	18.638	8	164	17	0	7	6	0	38	4	18.882
<b>TOTAIS</b>	<b>217.128</b>	<b>86</b>	<b>1979</b>	<b>310</b>	<b>15</b>	<b>89</b>	<b>110</b>	<b>1</b>	<b>390</b>	<b>40</b>	<b>220.148</b>

Fig. 14

A partir destes números podemos obter as seguintes taxas e percentagens:

Taxa de chamada <sup>(1)</sup> HC – 0,0009%

PKU – 0,0005%

Amostras com sangue insuficiente – 0,004%

Amostras que não eluíram – 0,0001%

<sup>(1)</sup> Relação entre o número de casos que excederam o valor de chamada e o número de recém-nascidos estudados.

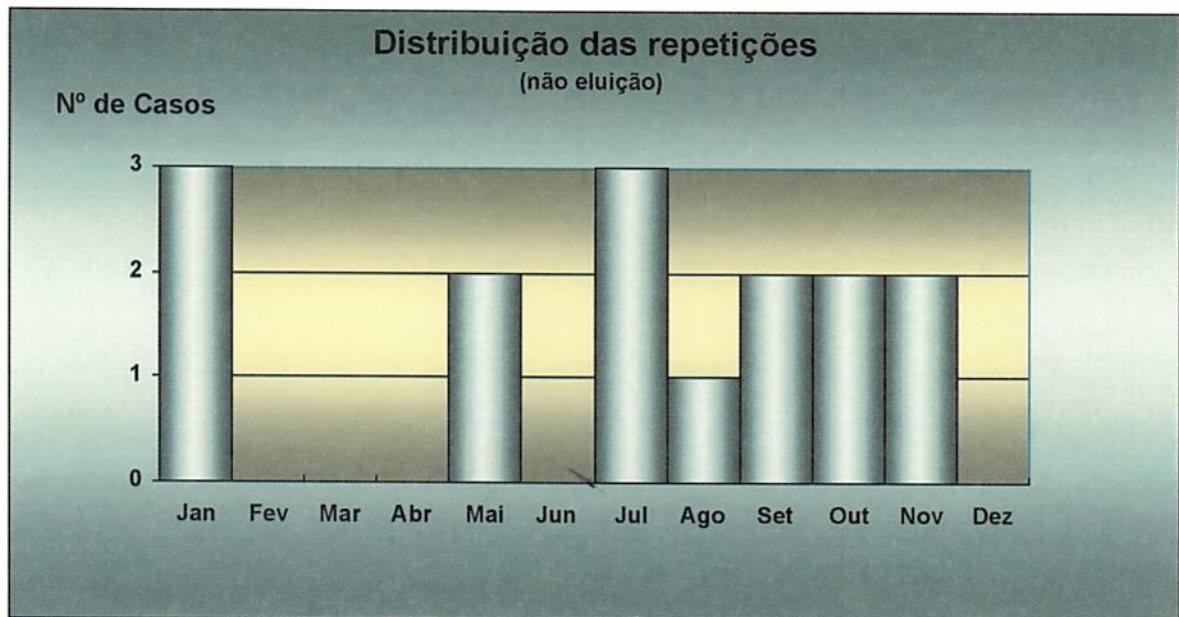


Fig. 15

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

De referir somente que o número de repetições por não eluição baixou sensivelmente para metade, e que só foram atingidos valores significativos nos meses mais quentes do ano, o que aliás é já habitual.

O número de repetições por valor alto de fenilalanina aumentou de 37 para 89, como consequência lógica do aumento verificado nos casos de hiperfenilalaninemias transitórias (21 para 42).

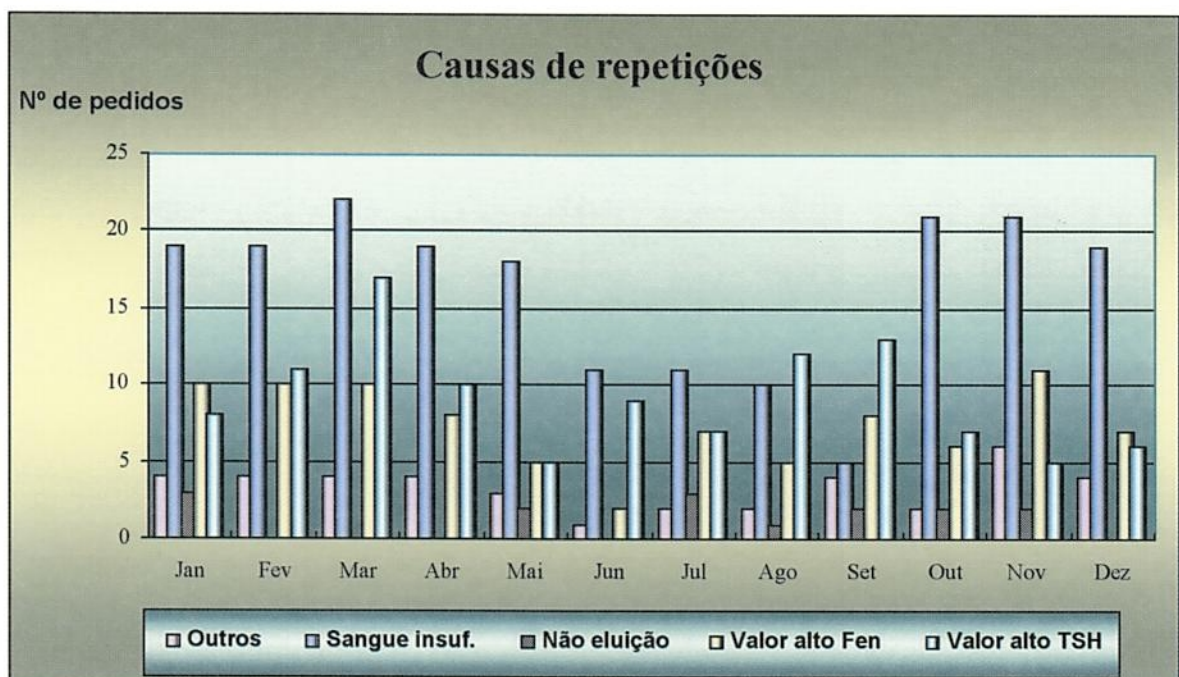


Fig. 16

As repetições por sangue insuficiente ocorreram com mais frequência e como é habitual nos meses mais frios, este ano em Março, Outubro e Novembro.

No seu total, diminuiram ligeiramente em relação a 2003.

### Estatística de Repetições - Ano 2004

Distrito	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Viana do Castelo	11	10	90,91
Braga	27	28	103,70
Vila Real	10	10	100,00
Bragança	4	4	100,00
Porto	132	118	89,39
Aveiro	26	22	84,62
Viseu	13	13	100,00
Guarda	9	8	88,89
Coimbra	27	29	107,41
Açores	6	5	83,33
Madeira	2	2	100,00
Leiria	10	10	100,00
Setúbal	22	17	77,27
Lisboa	125	118	94,40
Castelo Branco	7	6	85,71
Santarém	12	14	116,67
Beja	9	8	88,89
Portalegre	6	5	83,33
Évora	11	10	90,91
Faro	27	25	92,59
<b>Total</b>	<b>496</b>	<b>462</b>	<b>93,15</b>

Motivo da Repetição	Nº Fichas Pedidas	Nº Fichas Recebidas	Percentagem
Sangue Insuficiente	204	195	95,59
Sem alimentação	6	5	83,33
Não Eluição	14	15	107,14
Idade < 3 dias	13	13	100,00
Ficha Molhada	3	3	100,00
Valor Alto Fen	98	89	90,82
Valor Alto TSH	122	110	90,16
Valor Baixo T4	8	8	100,00
Valor Alto T4	1	1	100,00

Fig. 17

A análise destes dados serve fundamentalmente para determinar, dentro dos pedidos de repetições, quantos ficaram sem resposta, visto poderem corresponder a recém-nascidos não rastreados.

A taxa de resposta subiu cerca de 3% em relação ao ano passado.

Os distritos em que mais pedidos de repetição ficaram por satisfazer foram os de Aveiro, Açores, Castelo Branco e Portalegre.

Dos distritos de Braga e Santarém recebemos mais três fichas do que as pedidas. Trata-se de pedidos efectuados em fins de 2003 e só satisfeitos em 2004.

-----//-----

Não é possível determinar neste momento a actual taxa de cobertura do rastreio a nível nacional, dado o Instituto Nacional de Estatística não ter ainda disponibilizado o número total de nados vivos referente a 2004.

É de referir contudo que quando recebemos a informação sobre o número de nados vivos relativo a 2003, verificamos que nesse ano tínhamos rastreado 112.685 recém-nascidos, quando o número total de nascimentos tinha sido de apenas 112.515.

Tínhamos pois rastreado mais 170 bebés do que os que tinham nascido, números só explicáveis por alguns terem feito por duas vezes a picada no pézinho (Hospital e Centro de Saúde).

Isto representa um erro de 0,15%, e só foi detectável quando a taxa de cobertura se aproximou dos 100%.

Procedemos de imediato à correcção do programa informático, que a partir de Abril de 2004 passou a não aceitar ao rastreio duas fichas eventualmente enviadas com o mesmo nome.

Apesar de termos estudado este ano menos 4.121 recém nascidos do que em 2003, é de prever que a taxa de cobertura de 2004 continue a manter-se acima dos 98%. A taxa de cobertura dos últimos anos está representada no Anexo 1 e a distribuição geográfica dos casos detectados nos Anexos 3 e 4.

A frequência encontrada para as doenças rastreadas encontra-se referida no quadro seguinte:

### Frequência em 2004

R/Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
108.564	H.C.	43	1 / 2.524
108.564	PKU	11	1 / 9.869
5.000	Outras DHM	2	1 / 2.500

Fig. 18

## **CONCLUSÕES**

## 6 – CONCLUSÕES

Os números globais do rastreio, desde o seu início até ao final de 2004 são os seguintes:

### Frequência desde o início do rastreio até final de 2004

R/Nascidos Estudados	Doença	Nº de casos	Frequência
2.449.743	H.C.	766	1 / 3.198
2.481.988	PKU	225	1 / 11.031
5.000	Outras DHM	2	1 / 2.500

Fig. 19

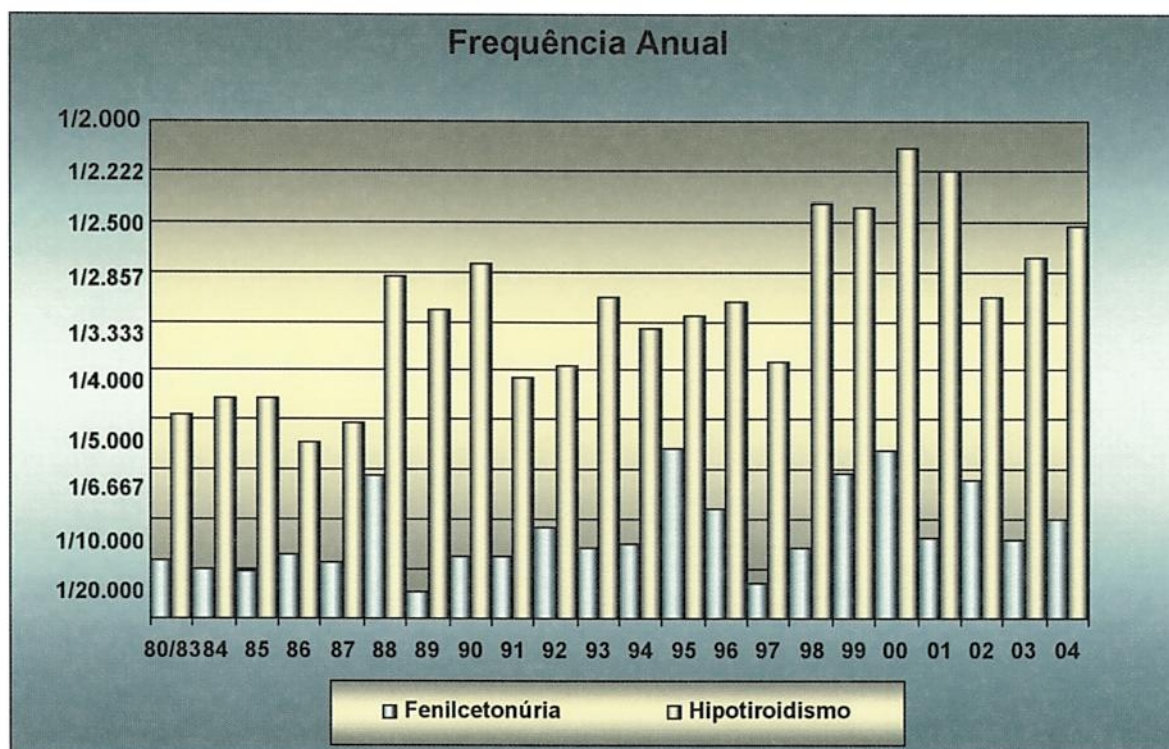


Fig. 20

Não há alterações significativas de frequência a referir, quer para a Fenilcetonúria quer para o Hipotiroidismo Congénito.

A frequência de 1/2.500 referida para as duas doenças metabólicas detectadas durante o nosso estudo piloto não é significativa, dado o pequeno número de amostras analisadas.

Estudamos este ano menos 4.121 recém nascidos do que em 2003, o que aponta para mais uma descida acentuada da taxa de natalidade em Portugal.

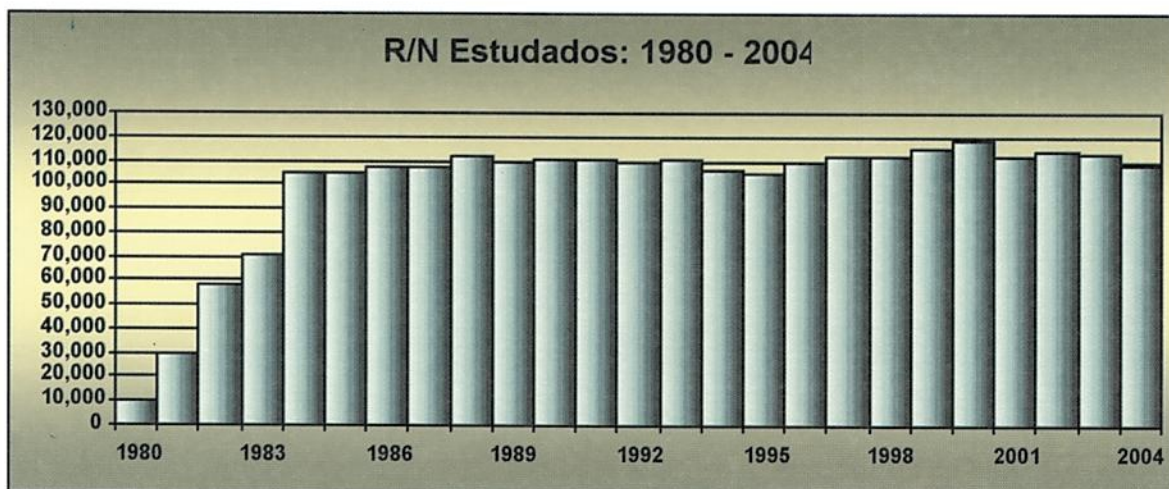


Fig. 21

Dada a nossa elevada taxa de cobertura, podemos estimar com uma margem de erro relativamente pequena, que a descida da curva da natalidade oscile entre os 2,5 e os 3,5 %

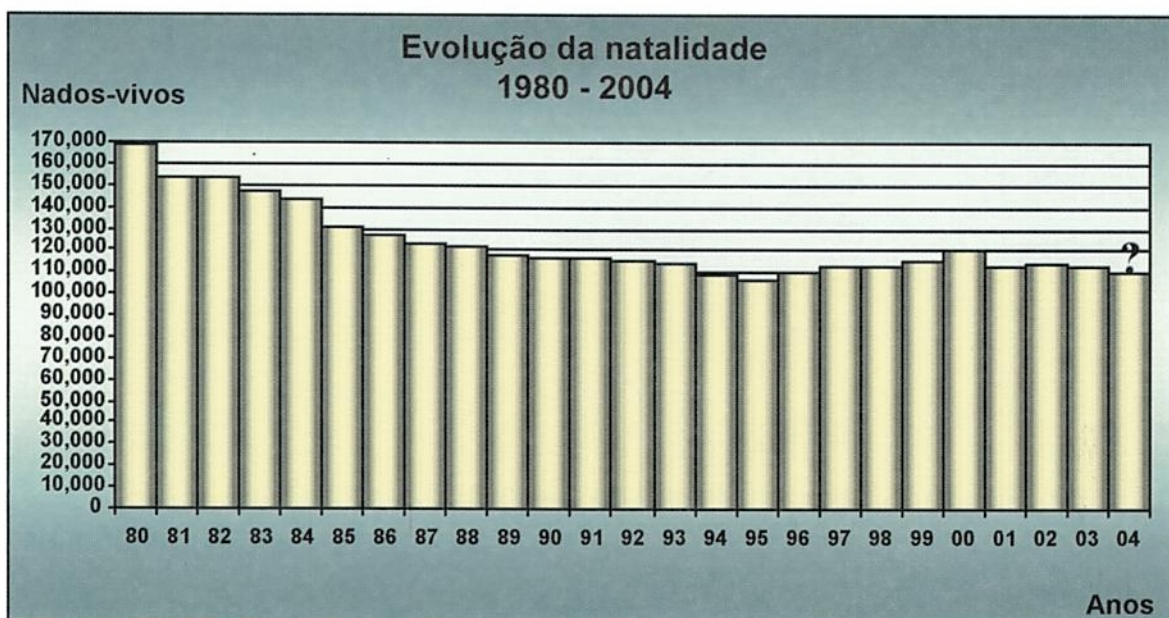


Fig. 22

**NOTA FINAL**

## 7 – NOTA FINAL

Mais um ano se passou, e indiscutivelmente um ano muito especial e muito cheio de acontecimentos importantes para o rastreio.

O início do rastreio alargado pelo “tandem – mass”, a publicação dum livro com a sua História, a comunicação dos resultados aos pais via Internet, o recorde de presenças na reunião anual da APOFEN, a passagem do mítico número 1.000 no número de doentes detectados, tudo isso constitui para nós a melhor comemoração possível para os 25 anos do Programa Nacional para o Diagnóstico Precoce.

Em vez de festas e discursos a constatação de que o programa continua cheio de força e vitalidade, com os olhos voltados para o futuro e a prometer manter-se na primeira linha dos programas de rastreio da Europa e ao serviço das crianças portuguesas!

É realmente uma boa maneira de festejar um aniversário.

O interesse e a participação dos pais de doentes com diversas doenças hereditárias do metabolismo, que só por ter constado que se iria iniciar o seu rastreio em Portugal, acorreram ao encontro da APOFEN cheios de esperança de resolver os diversos problemas relacionados com o seu diagnóstico e tratamento, foi outro acontecimento que muito nos tocou.

Oxalá que os possamos apoiar como eles tanto merecem.

O Presidente da Comissão Nacional de Diagnóstico Precoce

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Rui Vaz Osório

**PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS  
DA EQUIPA**

## 8 - PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA

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

- *Osório R.*  
**“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce - Organização Actual e Perspectivas Futuras”**  
 Rev. Sec. Nac. Reabil. 1989, 6, 14-15
  
- *Carla C, Soares P e Osório R.*  
**“Estudo do Desenvolvimento Psicomotor e Cognitivo de Crianças com Hipotiroidismo Congénito Tratado Precocemente”**  
 Arq. Med. 1990, 3, 255-258
  
- *Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.*  
**“Molecular Heterogeneity of Mutant Haplotype 2 Alleles in Phenylketonuria”**  
 Am. Hum. Genet, 1990, A, 152, 593
  
- *Caillaud C, Lyonnet S, Melle D, Frebourg T, Rey F, Berthelon M, Vilarinho L, Osório R, Rey J, Munnich A.*  
**“A 3-Base Pair In-Frame Deletion of the Phenylalanine Hydroxylase Gene. Results in a Kinetic Variant of Phenylketonuria”**  
 J. Biol. Chem. 1991, 15, 9351-54
  
- *Osório R, Vilarinho L, Soares P.*  
**“Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotiroidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprarenais”**  
 Acta Med. Port. 1992, 5, 131-134
  
- *Caillaud C, Vilarinho L, Rey F, Berthelon M, Santos R, Lyonnet L, Briard M, Osório R, Rey J, Munnich A.*  
**“Linkage Disequilibrium Between Phenylketonuria and RFLP Haplotype at the Phenylalanine Hydroxylase Locus in Portugal”**  
 Hum. Genet. 1992, 89, 68-72
  
- *Osório R.*  
**“Fibrose Quística do Pâncreas – Projecto de Rastreio em Portugal”**  
 Bol. H. St.º António, 1992, 4 ( 2 ), 43-45

- Almeida M, Marques J, Carmona C.  
**“Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas”**  
 Arq. Med. 1992, 6 (Sup1 ), 75
  
- Marques J, Almeida M, Carmona C.  
**“PKU in Portugal: Evaluation of Therapeutic Results“**  
 Intern. Paed. 1993, 8 ( 1 ), 138-139
  
- Osório R, Vilarinho L, Carmona C, Almeida M.  
**“Phenylketonuria in Portugal: Multidisciplinary Approach”**  
 Devel. Brain Disf. 1993, 6, 78-82
  
- Osório R, Vilarinho L.  
**“Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal: 1.000.000 Newborns studied”**  
 Bull. ESPKU, 1993, (6th ed.), 6-7
  
- Cabral A, Portela R, Tasso T, Eusébio F, Fernando C, Almeida I, Silveira C.  
**“Tratamento de Crianças Fenilcetonúricas, 27 anos de Experiência do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria”**  
 Rev. Port. Pediat. 1993, 24, 55-59
  
- Osório R.  
**“Neonatal Screening and Early Nursery Discharge”**  
 Screening, 1994, 3, 169-170
  
- Vilarinho L, Marques J, Osório R.  
**“Fenilcetonúria em Portugal”**  
 Arq. Med. 1994, 86, 401-404
  
- Leandro P, Rivera I, Ribeiro V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.  
**“Analysis of Phenylketonuria in South and Central Portugal – Prevalence of V388M Mutation”**  
 Human Mutation 1995, 6, 192-194

- *Martins E, Lima M R, Cardoso M L, Almeida M, Carmona C, Vilarinho L.*  
**“Stickler Syndrome in a PKU Patient”**  
 J. Inher. Metab. Dis., 1996, 19, pg. 92
  
- *J. Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*  
**“Relative frequency of IVS 10nt546 mutation in a Portuguese phenylketonuric population”**  
 Hum. Mutation, 1997, 9, 272-273
  
- *Cabral A, Gomes L B, Rivera I, Tasso T, Eusébio F.*  
**“Adolescentes e adultos fenilcetonúricos: alterações da substância branca cerebral, níveis de fenilalanina e análise mutacional”**  
 Acta Pediatr. Port., 1997;28(6): 521-528
  
- *Rivera I, Leandro P, Konecki V, Tavares de Almeida I, Lechner M C.*  
**“Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal”**  
 J. Med. Genet., 1998, 30, 301-304
  
- *Vaz Osório R, Vilarinho L, Pires Soares J, Almeida M, Carmona C, Martins E.*  
**“Programa Nacional de Diagnóstico Precoce – 20 anos de Rastreio Neonatal”**  
 Arq. Med. 1999, 13 (3), 163-168
  
- *Rivera I, Cabral A, Almeida M, Leandro P, Carmona C, Eusébio F, Tasso T, Vilarinho L, Martins E, Lechner M, Tavares de Almeida J, Konecki D e Lichter-Konecki U.*  
**“The correlation of genotype and phenotype in Portuguese hyperphenylalaninemic patients”**  
 Mol. Gen. Metab. 2000, 69, 195-203
  
- *Aguinaldo C*  
**“Fenilcetonúria: a importância de uma dieta”**  
 Capítulo do livro “Crianças”  
 Editora ACSM, 2001, 237-257

- *Vaz Osório R*  
**“Vinte anos de Diagnóstico Precoce”**  
Cadernos D.G.S., 2002, 1, 3-5
  
- *Manuela Almeida*  
**“Tratamento Dietético da Fenilcetonúria”**  
Nutricias, 2003, 3, 30-31
  
- *Aguinaldo Cabral, Teresa Tasso, Filomena Eusébio, Ana Gaspar*  
**“Novo Tratamento da Fenilcetonúria em Adolescentes e Adultos”**  
Acta Pediat. Port. 2003, 4/34, 271-276
  
- *M Pinheiro, J Oliveira, M Santos, H Rocha, M L Cardoso, L Vilarinho*  
**“Neoscreen: a software application for MS/MS newborn screening analysis”**  
Biological and Medical Data Analysis 2004: 450-57



**ANEXOS**

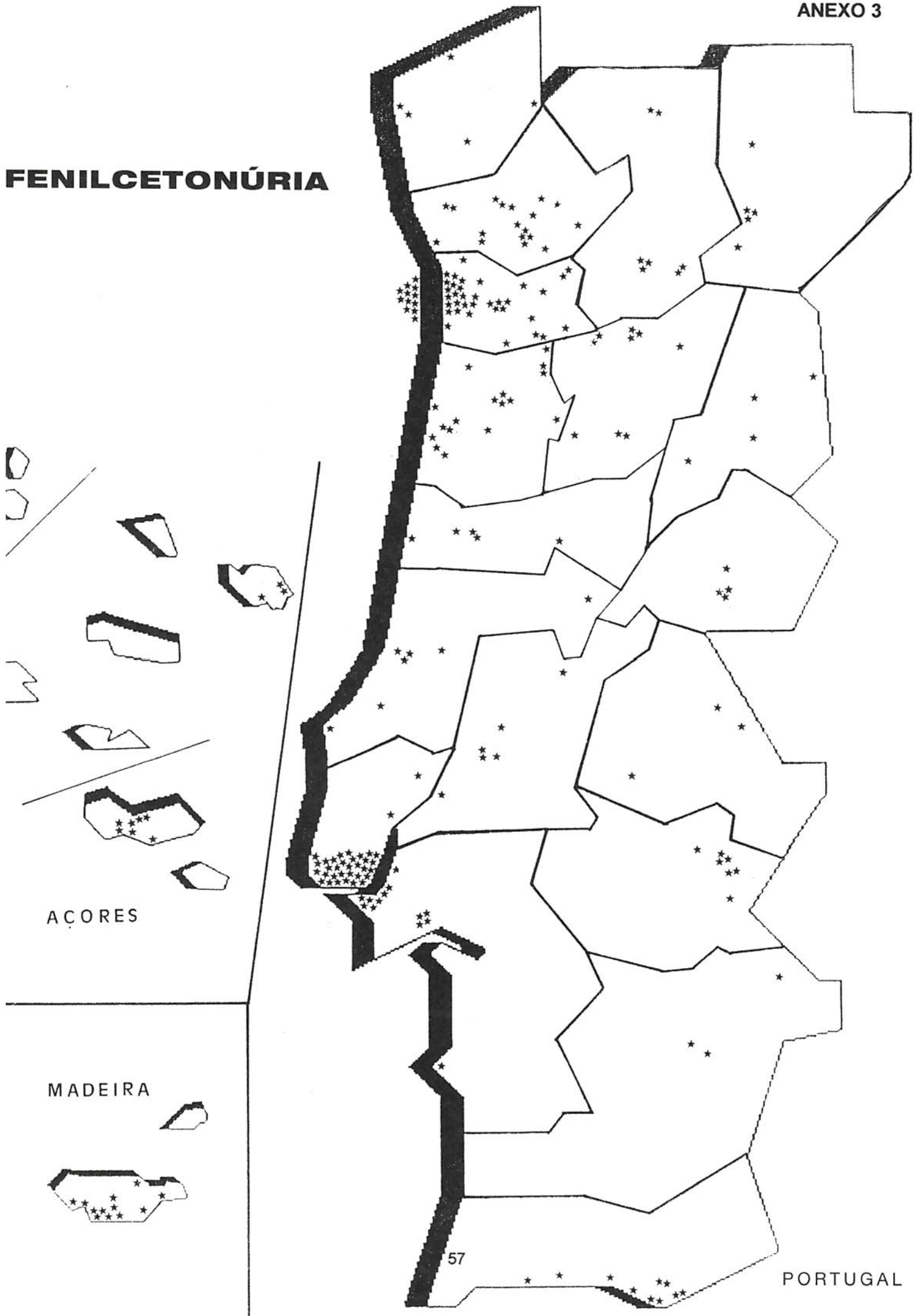
**Taxas de cobertura desde o início do rastreio**

<b>Ano</b>	<b>Cobertura</b>
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

# HIPOTIROIDISMO



**FENILCETONÚRIA**



AÇORES

MADEIRA

57

PORTUGAL



