

## Rastreo neonatal em Portugal: resultados de 1979 a 2016

### Neonatal screening in Portugal: results 1979-2016

Ana Marcão, Hugo Rocha, Carmen Sousa, Helena Fonseca, Ivone Carvalho, Lurdes Lopes, Laura Vilarinho

[laura.vilarinho@insa-min-saude.pt](mailto:laura.vilarinho@insa-min-saude.pt)

Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto, Portugal.

#### \_Resumo

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) é um programa universal de saúde pública que teve o seu começo em 1979 com o rastreio da Fenilcetonúria e posteriormente, em 1981, com o do Hipotiroidismo Congénito. Em 2008 passam a ser rastreadas sistematicamente a nível nacional 24 Doenças Hereditárias do Metabolismo, e em finais de 2013 foi iniciado um estudo-piloto para o rastreio neonatal da Fibrose Quística. Entretanto, este estudo foi finalizado o que levou à integração desta patologia no painel nacional, que atualmente contempla 26 doenças. O PNDP é um programa dinâmico, que se tem mantido atento às recomendações internacionais, a inovações tecnológicas e terapêuticas e às possibilidades de melhoria dos seus indicadores. Envolvendo profissionais de saúde das áreas laboratorial e clínica, bem como decisores políticos e associações de doentes, o PNDP mantém-se como um programa de referência a nível nacional e internacional.

#### \_Abstract

*The Portuguese Newborn Screening program is a public health universal program which began in 1979 for phenylketonuria and soon after for Congenital Hypothyroidism. In 2008 started the systematic screening of 24 Inborn Errors of Metabolism and in end of 2013 a pilot study for Cystic Fibrosis newborn screening was started. Last year, this study was finalized and lead to the integration of Cystic Fibrosis in the national program, which now includes 26 diseases. This is a dynamic program, always observant to the international recommendations, to technological and therapeutic innovation and to the possibility of improvement of the program's performance. It involves health care professionals, political decision makers and patients associations and remains a reference program at national and international level.*

#### \_Introdução

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP), com início em 1979, completou os seus 38 anos de existência como programa populacional e de saúde pública em Portugal e é totalmente participado pelo Serviço Nacional de Saúde (Despacho n.º 752/2010)<sup>(1)</sup>.

A divulgação do Programa e o esclarecimento aos pais é efetuada nos locais de saúde onde funciona a consulta de vigilância da gravidez e/ou se processam as colheitas aos recém-nascidos (RN), (Centros de Saúde, Unidades de Saúde Familiares, Hospitais públicos e privados), através da distribuição de folhetos informativos do PNDP.

O PNDP disponibiliza desde 2005 a visualização do resultado do rastreio neonatal no seu microsite ([www.diagnosticoprecoce.pt](http://www.diagnosticoprecoce.pt)), sendo também distribuídos cartazes que incentivam os pais a confirmar a receção da amostra de rastreio no laboratório e a visualizar o resultado do teste *online*.

A Unidade de Rastreo Neonatal, Metabolismo e Genética (URN) é o braço laboratorial do PNDP, funciona no Instituto Nacional Doutor Ricardo Jorge (INSA) no Porto e está integrada no seu Departamento de Genética Humana. O laboratório nacional de rastreio neonatal, integrado nesta Unidade, efetua diariamente o rastreio de cerca de 350 RN (87.577 RN estudados em 2016). Esta Unidade articula-se em estreita colaboração com os vários Centros de Referência Nacionais para o Tratamento das Doenças Hereditárias do Metabolismo (Despacho n.º 3653/2016)<sup>(2)</sup> e consultas de especialidade para as patologias rastreadas, assumindo as responsabilidades de rastreio de todos os bebés nascidos em Portugal, independentemente da sua nacionalidade, referência e confirmação dos casos positivos.

## \_Objetivos

Este trabalho pretende descrever os resultados obtidos pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce desde a sua criação em 1979 até final de 2016.

## \_Métodos

O rastreio das Doenças Hereditárias do Metabolismo, incluindo a Fenilcetonúria, é efetuado por espectrometria de massa em *tandem* e os rastreios da Fibrose Quística e Hipotiroidismo Congénito são efetuados por fluoroimunoensaio de resolução temporal, em fase sólida (método DELFIA®). As amostras analisadas são sangue seco em papel de filtro, e devem ser colhidas entre o 3º e o 6º dia de vida do RN.

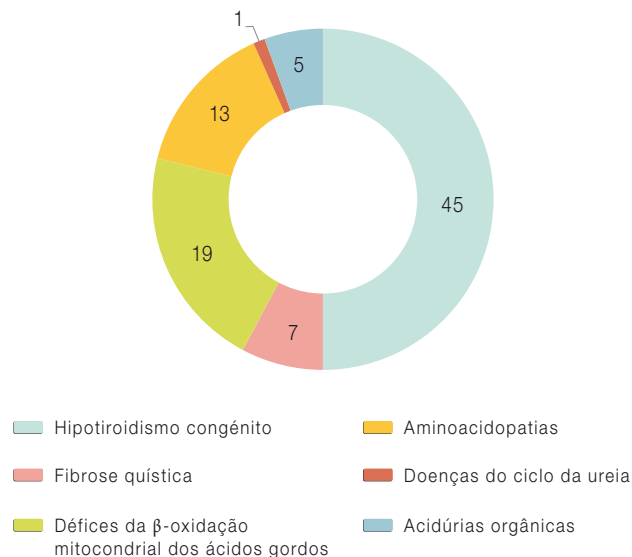
## \_Resultados

Até final de 2016 foram rastreados 3.630.306 RN para a Fenilcetonúria (PKU), 3.598.164 para o Hipotiroidismo Congénito (HC), 1.076.168 para as Doenças Hereditárias do Metabolismo e 270.749 para a Fibrose Quística (FQ) (tabela 1) (3).

Globalmente foram diagnosticados 1.972 casos positivos, o que corresponde a uma incidência de 1:1.103 RN, se considerarmos a totalidade das doenças rastreadas em Portugal. O HC mantém-se a patologia com maior incidência, seguindo-se a deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (doença da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos) e a PKU/ hiperfenilalaninemias (tabela 1) (3). Os resultados de 2016 mantêm-se de acordo com estes dados globais (gráfico 1).

Nas tabelas 2 e 3 estão indicados os resultados dos últimos anos para vários indicadores de qualidade do PNDP. A taxa de pedidos de segundas amostras para a FQ não foi incluída, uma vez que os resultados disponíveis são referentes apenas ao estudo-piloto, durante o qual se procedeu à otimização do algoritmo de rastreio. Na figura 1 encontra-se o algoritmo de rastreio atualmente utilizado, modificado de acordo com os resultados obtidos no estudo-piloto.

Gráfico 1: Casos identificados no rastreio neonatal em 2016.



## \_Discussão

O rastreio neonatal tem como principal objetivo a identificação precoce das patologias rastreadas, possibilitando um tratamento adequado a cada caso, e contribuindo para um melhor prognóstico clínico do doente. O PNDP é um programa com resultados reconhecidos, que não tem deixado de evoluir ao longo das últimas quatro décadas. Inicialmente responsável pelo rastreio da PKU e HC, foi na organização do programa e melhoria da taxa de cobertura que se investiram os esforços nos primeiros anos de existência do programa.

Dez anos após o seu início, já com a taxa de cobertura próximo dos 95% e com a organização completamente estabelecida, assente na colaboração dos Centros de Saúde distribuídos por todo o país, foi pela primeira vez equacionado o alargamento do rastreio a mais três patologias: Hiperplasia Congénita da Supra-renal, Deficiência em Biotinidase e FQ. Os estudos-piloto realizados nessa altura revelaram, no entanto, que nenhuma destas patologias reunia as condições necessárias à integração no PNDP.

Tabela 1:  Doenças integradas no PNDP e respetivas prevalências ao nascimento, até final de 2016.

Patologias	Positivos	Incidência.
<b>Doenças Hereditárias do Metabolismo</b>	<b>714</b>	<b>1: 2 270</b>
<b>Aminoacidopatias</b>	<b>430</b>	<b>1: 5 661</b>
Fenilcetonúria*	341	1: 10 646
Hiperfenilalaninemia/DHPR**	28	1: 38 435
Leucínose (MSUD)**	12	1: 89 681
Tirosinemia tipo I (Tyr I)**	6	1: 179 361
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)**	2	1: 538 084
Homocistinúria clássica (Hcy)**	2	1: 538 084
Deficiência em metionina adenosiltransferase I/III (MAT I/III)**	39	1: 27 594
<b>Doenças do ciclo da ureia</b>	<b>20</b>	<b>1: 53 808</b>
Citrulinemia tipo I (Cit I)**	10	1: 107 617
Acidúria argininosuccínica (AAS)**	5	1: 215 234
Arginínia (Arg)**	5	1: 215 234
<b>Acidúrias orgânicas</b>	<b>80</b>	<b>1: 13 452</b>
3-Metilcrotonilglicínúria (3-MCC) **	24	1: 44 840
Acidúria Isovalérica **	4	1: 269 042
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)**	2	1: 538 084
Acidúria propiónica (PA)**	3	1: 358 723
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)**	5	1: 215 234
Acidúria glutárica tipo I**	15	1: 71 745
Défices do metabolismo das Cobalaminas** (MMA CblC/D)	15	1: 71 745
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)**	10	1: 107 617
Acidúria malónica (MA)**	2	1: 538 084
<b>Défices da <math>\beta</math>-oxidação mitocondrial</b>	<b>184</b>	<b>1: 5 849</b>
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)**	141	1: 7 632
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)**	11	1: 97 833
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD) **	6	1: 179 361
Deficiência primária em carecém-nascidositina (CUD)**	9	1: 119 574
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)**	9	1: 119 574
Deficiência da Carecém-nascidositina-Palmitoil Transferase I (CPT I)**	2	1: 538 084
Deficiência da Carecém-nascidositina-Palmitoil Transferase I (CPT II)**	3	1: 358 723
Deficiência da Carecém-nascidositina-acilcarecém-nascidositina translocase (CACT)**	1	1: 1 076 168
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)**	2	1: 538 084
<b>Hipotiroidismo Congénito***</b>	<b>1224</b>	<b>1: 2 940</b>
<b>Fibrose Quística**** (estudo-piloto)</b>	<b>35</b>	<b>1: 7 963</b>
<b>Total</b>	<b>1972</b>	<b>1: 1 103</b>

Total de recém-nascidos rastreados: \* 3.630.306; \*\* 1.076.168; \*\*\* 3.98.164; \*\*\*\* 270.749

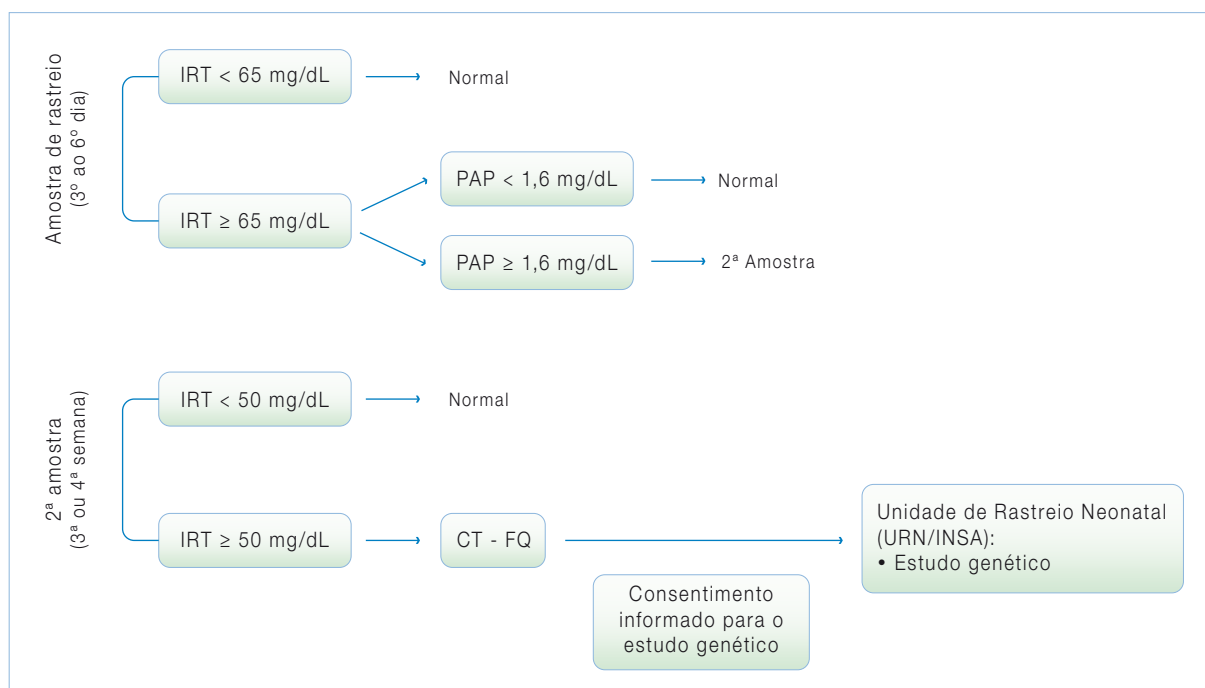
Tabela 2: Indicadores do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, 2010-2016.

Indicadores	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Número de recém-nascidos registados (INE)	101.381	96.856	89.841	82.787	82.367	85.500	87.093
Número de bebés estudados	101.773	97.116	90.112	82.571	83.100	85.058	87.577
Taxa de cobertura (%)	100,39%	100,27%	100,30%	99,74%	100,89%	99,48%	100,56%
Casos detetados	80	75	79	60	83	55	84
Percentagem de fichas recebidas no 1º dia após a colheita	22%	20%	19%	17%	17%	17%	19%
Tempo médio de início de tratamento (dias após o nascimento)	10,4	11,1	10,1	10,1	9,9	9,8	9,8

Tabela 3: Taxa de pedido de segundas amostras (recall rate), 2013-2016.

Ano	Recém-nascidos rastreados	% de repetições DHM	% de repetições HC	Taxa de pedido de segundas amostras (rastreamento 25 patologias)
2013	82.571	0,19	0,11	0,30%
2014	83.100	0,22	0,14	0,36%
2015	85.058	0,24	0,06	0,30%
2016	87.577	0,23	0,15	0,38%

Figura 1: Algoritmo de rastreio da Fibrose Quística em Portugal.



Em 2004 faz-se uma nova tentativa de alargamento, desta vez alicerçada numa inovação tecnológica que veio revolucionar o rastreio neonatal das Doenças Hereditárias do Metabolismo; a espectrometria de massa em *tandem*. Esta tecnologia veio permitir que, com uma única amostra, e numa única análise, seja possível rastrear simultaneamente várias Doenças Hereditárias do Metabolismo, e desta forma doenças com baixa incidência, passam a reunir condições para serem integrados nos programas de rastreio neonatal. Após dois anos de estudo-piloto (2006), começam a ser rastreadas sistematicamente a nível nacional 13 Doenças Hereditárias do Metabolismo, e em 2008 este número passa para 24 (4,5). A prevalência ao nascimento das várias patologias rastreadas tem-se mantido estável, e dentro dos valores aceites internacionalmente (6). Vários estudos clínicos dos casos positivos foram efetuados para a avaliação das vantagens do rastreio metabólico alargado (7-12).

De acordo com as orientações europeias para a vigilância da FQ, e considerado que existiam novas condições técnicas e terapêuticas que o justificavam, o estudo-piloto para o rastreio neonatal desta doença foi reiniciado nos finais de 2013. Este estudo, que decorreu durante um período de três anos e abrangeu 255.000 RN, demonstrou a necessidade de integrar a FQ no painel do PNDP, que passa a contemplar 26 patologias.

Um dos mais importantes indicadores de um Programa de Rastreio Neonatal é a sua taxa de cobertura que deve ser universal e estar próxima de 100%. O PNDP aproximou-se muito rapidamente deste objetivo, e desde 1993 rastreia mais de 99% dos RN em Portugal. As taxas de cobertura ligeiramente superiores a 100% (tabela 2) justificam-se pelo facto do número de RN rastreados anualmente ser contabilizado pela data de chegada da amostra de rastreio ao laboratório e não pela data de nascimento do bebé. Com a taxa de cobertura do programa estabilizada, o alargamento efetuado em 2004 foi consolidado com a melhoria de outros importantes indicadores, nomeadamente a média da idade de início de tratamento, que passa a ser ainda mais relevante com o rastreio de Doenças Hereditárias do Metabolismo com descompensação metabólica grave em período neonatal, e a taxa de pedidos de segundas amostras.

A média da idade da comunicação de resultados positivos/início de tratamento mantém-se nos últimos anos estabilizada próximo dos 10 dias de vida, o que é um bom resultado, considerando que a colheita da amostra para o rastreio neonatal é efetuada entre o 3º e o 6º dia de vida. Para este bom resultado, muito tem contribuído a sensibilização dos profissionais de saúde para a realização da colheita o mais cedo possível. O tempo decorrido entre o dia da colheita da amostra e a sua receção no laboratório, e que pode ser analisado pela percentagem de fichas recebidas no 1º dia após a colheita é um indicador que deverá ser melhorado. No entanto, este indicador é da responsabilidade dos locais de colheita.

A taxa de pedidos de segundas amostras (*recall rate*) é outro indicador fundamental na avaliação de um programa de rastreio neonatal, e encontra-se também dentro dos limites internacionalmente aceites. De forma a continuar a melhorar este indicador, foram implementados marcadores de segundo nível (*2nd tier tests*) aplicados ao rastreio neonatal de doenças metabólicas. O rastreio do HC, acreditado pela norma NP EN ISO 15189 desde 2014, sofreu também alterações recentes. Desde 2014 que o protocolo para rastreio do HC nos grandes prematuros inclui três colheitas (3º-6º dia, 2 semanas e 4 semanas), pretendendo-se com este protocolo evitar resultados falsos negativos nestes bebés.

## **\_Conclusões**

Este programa tem-se assumido ao longo dos anos como um programa dinâmico, atento aos resultados dos vários indicadores que permitem a sua avaliação e às recomendações internacionais que acompanham a inovação tecnológica, que permite a realização de novos rastreios, e a inovação terapêutica, que vem trazer um valor acrescido à deteção precoce de algumas patologias.

**Referências bibliográficas:**

- (1) Despacho n.º 752/2010. DR 2ª Série 2010-01-12 n.º 7:1434-7. Aprova o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. <https://dre.pt/application/file/a/800657>
- (2) Despacho n.º 3653/2016. DR 2ª Série 2016-03-11 n.º 50:8724. Reconhece os Centros de Referência para as áreas da Cardiologia de Intervenção Estrutural; Cardiopatias Congénitas; Doenças Hereditárias do Metabolismo; Epilepsia Refratária; Oncologia de Adultos - Cancro do Esófago; Oncologia de Adultos - Cancro do Testículo; Oncologia de Adultos - Sarcomas das Partes Moles e Ósseos; Oncologia de Adultos - Cancro do Reto; Oncologia de Adultos - Cancro Hepatobilio-Pancreático; Oncologia Pediátrica; Transplantação Renal Pediátrica; Transplante de Coração e Transplante Rim - Adulto. <https://dre.pt/application/file/a/73847777>
- (3) Vilarinho L, Diogo L, Pinho e Costa L. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: relatório 2016. Lisboa: INSA, 2017. [no prelo]
- (4) Vilarinho L, Rocha H, Marcão A, Sousa C, Fonseca H, Bogas M, Vaz Osório R. Diagnóstico precoce: resultados preliminares do rastreio metabólico alargado. *Acta Ped. Port.* 2006;37(5):186-191. <http://actapediatrica.spp.pt/article/view/4805/3607>
- (5) Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, Osório RV. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(Suppl 3):S133-8.
- (6) Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, et al. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce: 35 anos de atividade (1979-2014). *Boletim Epidemiológico Observações.* 2015;4(14):3-6. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/3222>
- (7) Martins E, Bandeira A, Rocha H, et al. Benefícios do Rastreio Neonatal nas Doenças da  $\beta$ -oxidação Mitocondrial dos Ácidos Gordos. *Nascer e Crescer.* 2009;18(4):246-51.
- (8) Martins E. Doenças hereditárias do metabolismo: importância do diagnóstico precoce para a criança e para a família. Tese de doutoramento em Ciências Biomédicas, 2011. <http://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/1387>
- (9) Martins E, Marcão A, Bandeira A, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency in Portugal: high frequency of a dominantly inherited form in a small area of Douro high lands. *JIMD Rep.* 2012;6:107-12. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565625/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565625/)
- (10) Ventura FV, Leandro P, Luz A, et al. Retrospective study of the medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Portugal. *Clin Genet.* 2014;85(6):555-61.
- (11) Pinho e Costa P, Vilarinho L. Incidência da deficiência da desidrogenase dos ácidos gordos de cadeia média (MCAD) em Portugal. *Boletim Epidemiológico Observações.* 2014; 3(7):30-31. <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/1958>
- (12) Oliveira J, Rodrigues M, Costa C, Janeiro P, Tavares Almeida I, Vilarinho L, Gaspar A. Tirosinemia Tipo 1: O Passado e o Presente Numa Unidade de Doenças Metabólicas. *Acta Pediatr Port* 2016;47:325-31.