

# Programa Nacional de Diagnóstico Precoce



NÓ PEZINHO DO BEBÉ  
PODE ESTAR O SEU FUTURO

## Centro de Diagnóstico Pré-Natal



Unidade de Reprodução Medicamente Assistida

RELATÓRIO DE ACTIVIDADES EM 1992

**PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO  
PRECOCE**

## RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS EM 1992

### PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA | 5  |
| 2 - COMISSÃO NACIONAL           | 14 |
| 3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES     | 17 |
| 4 - RESULTADOS                  | 23 |
| 5 - CONCLUSÕES                  | 36 |

### CENTRO DE DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1 - INTRODUÇÃO              | 51 |
| 2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL | 54 |
| 3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO     | 62 |
| 4 - CONCLUSÕES              | 67 |

|   |    |
|---|----|
| UNIDADE DE REPRODUÇÃO MÉDICAMENTE ASSISTIDA | 71 |
|---|----|

## INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce continuou o seu desenvolvimento normal durante o ano de 1992, tendo sido já atingido o primeiro milhão de crianças rastreadas.

O sistema base de trabalho está actualmente bem estabelecido, centrando-se agora as nossas preocupações na necessidade contínua de melhorar a organização e no estudo de novas doenças cujos rastreios possam vir a ser introduzidos neste programa.

Em relação à organização, o que mais nos preocupa neste momento é o tempo médio de intervenção. A automatização e informatização de todo o processo dentro do Instituto estão já concretizados, mas o atraso crescente dos correios não permitiu que estas melhorias técnicas tivessem grande repercussão no tempo de início do tratamento.

Conforme nós receávamos, a introdução do correio azul veio atrasar o correio normal, restando-nos agora a alternativa de conseguir que os Centros de Saúde nos enviem as fichas pelo referido correio azul, o que representa como é sabido uma duplicação da despesa em selos.

Se para a Fenilcetonúria e o Hipotiroidismo Congénito há evidentes vantagens em tirar 2 ou 3 dias ao tempo médio de início de tratamento, para a Hiperplasia Congénita das Supra-renais este factor pode significar a diferença entre valer ou não a pena proceder ao respectivo rastreio.

Os novos rastreios têm continuado em regime experimental, e os resultados serão discutidos na secção respectiva.

Estamos porém convencidos que, dado os resultados obtidos até agora, nem o rastreio da deficiência em biotinidase nem o da fibrose quística do pâncreas deverão continuar a processar-se no próximo ano, pelo menos nos moldes actuais.



## 1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA

## **1 - DESENVOLVIMENTO DO PROGRAMA**

No final de 1991 e 12 anos após o seu início, o rastreio atingiu o primeiro milhão de crianças estudadas.

Decidimos comemorar este facto oferecendo um lanche a todas as crianças fenilcetonúricas do País, que se reuniram no Instituto de Genética Médica no dia 22 de Fevereiro.

Para lá da comemoração propriamente dita, esta festa tinha um duplo objectivo.

Por um lado, demonstrar aos pais e aos filhos, que é perfeitamente possível com os recursos actualmente existentes em Portugal, organizar uma festa e confeccionar um serviço que permitam a estas crianças comer e conviver livremente, esquecendo tanto quanto possível as limitações dietéticas a que diariamente são sujeitas.

Por outro lado, reunir os pais, mostrar-lhes a importância que uma Associação de Fenilcetonúria pode vir a ter no futuro, e consciencializá-los para as vantagens que daí podem advir para a saúde e qualidade de vida dos seus filhos.

A alegria e entusiasmo de todas estas crianças foi para nós extraordinariamente gratificante, tendo-se estabelecido um óptimo convívio entre doentes, familiares e médicos.

Ficamos todos com a noção de que é uma experiência a repetir.

Em Julho enviamos a todos os Centros de Saúde do País uma carta evocando este acontecimento, numa tentativa de agradecer a óptima colaboração que desde o início vêm prestando a este programa (Anexo 1).

- No princípio de Setembro, fomos contactados pelo Dr. Eduardo Mauricio, médico português cooperante em S. Tomé e Príncipe no sentido de uma possível extensão do rastreio àquela República. No seguimento das negociações estabelecidas entre a Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce e o Ministério da Saúde, ficou decidido estender o programa de rastreio àquela País a partir de 1993 (Anexo 2).

Foi de imediato enviado todo o material necessário para os primeiros meses de trabalho, incluindo fichas, cartazes, folhetos informativos, etc.

Dependerá agora da iniciativa local a concretização ou não deste projecto, que a nós nos parece extraordinariamente aliciante.

- Foram estabelecidos os primeiros contactos com a nova estação de televisão (SIC) para a emissão dum "spot" alusivo ao programa de rastreio.

- Continuou a manter-se a população informada da existência do rastreio através de entrevistas em jornais, programas de TV, etc...

- Dando continuidade ao programa científico e de divulgação que vimos cumprindo anualmente, quer a nível interno quer fora do país, durante o ano de 1992 foram efectuadas as seguintes palestras:

- No "VI Congresso Nacional PKU - Galicia 92"

Vigo, 24 a 26 de Abril

**"Fenilcetonúria. Experiência del País vecino - Portugal".**

Dr. Vaz Osório

- No "III Congresso Português de Pediatria"

Lisboa, 29 de Abril a 2 de Maio

Mesa Redonda - Erro metabólico na primeira infância.

**"A Suspeita, o Diagnóstico, a nossa experiência"**

Drª Regina Portela

**"Diagnóstico Precoce no Período Neonatal"**

Dr. Vaz Osório

- No "Forum da Saúde do Norte - A Europa e a Saúde"

Porto, 16 a 20 de Setembro

**"O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce"**

Dr. Vaz Osório

- No "Simposium - Erros Hereditários do Metabolismo: Aspectos Clínicos e Bioquímicos".

Lisboa, 19 e 20 de Novembro

Mesa redonda - Diferentes Aspectos das Hiperfenilalaninemias

**"PKU Clássica: Avaliação dos Resultados Terapêuticos em Portugal"**

Unidade de Doenças Metabólicas do H. Stª Maria

Dr. Aguiñaldo Cabral

Instituto de Genética Médica

Dr. Jorge Marques

- **"Diagnóstico Diferencial da PKU: Resultados Laboratoriais do Centro de Metabolismo e Genética"**  
Dr<sup>o</sup> P. Leandro
- No Seminário -" Prevenção da Deficiência. Que perspectivas? Que realidades ?"  
Lisboa, 24 de Novembro  
**"Rastreio da Fenilcetonúria e do Hipotireoidismo Congénito"**  
Dr. Vaz Osório
- Na Escola Nacional de Saúde Pública, e no âmbito da disciplina de Técnica e Administração de Saúde Pública.  
Lisboa, 24 de Março e 29 de Junho  
**"O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce"**  
Dr. Vaz Osório
- No "Encontro de Jovens Investigadores em Ciências Farmacéuticas"  
Porto, 9 e 10 de Junho  
**"Estudo de Mutações no Gene da Fenilalanina Hidroxilase"**  
Dr<sup>o</sup> M<sup>o</sup> Luis Cardoso
- Nas "Reuniões Científicas do IGM"  
Porto, 5 de Fevereiro  
**"Progressos no tratamento dietético da Fenilcetonúria"**  
Dr<sup>a</sup> Manuela Almeida
- No "Curso Superior de Ciências da Nutrição"  
Porto, 25 de Maio  
**"Fenilcetonúria"**  
Dr<sup>a</sup> Manuela Almeida
- No "3º Congresso Nacional de Endocrinologia"  
Porto, 9 a 15 de Dezembro  
**"Aumento transitório da TSH no recém-nascido"**  
Dr. Pires Soares

**Trabalhos publicados:**

**"Rastreio Nacional da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congénito e Hiperplasia Congénita das Suprrenais"**  
R. Vaz Osório, Laura Vilarinho, J. Pires Soares  
Acta Médica Portuguesa 1992; 5; 131-134

**"Linkage disequilibrium between phenylketonuria and RFLP haplotype at the phenylalanine hydroxylase locus in Portugal".**

C. Caillaud, L. Vilarinho, A. Vilarinho, F. Rey, M. Berthelon, R. Santos, L. Lyonnet, M. Briard, R. Vaz Osório, J. Rey and A. Munnich.  
Human Genet (1992) 89; 69-72

**"Fibrose Quística do Pâncreas - Projecto de Rastreio em Portugal".**

R. Vaz Osório  
Bol. H. Stº António - 1991; 4(2); 43-45

**"Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúrias".**

M. Almeida, J. Marques e C. Carmona.  
Arq. Med. 1992;6 (Sup.1), 75

**Trabalhos enviados para publicação:**

**"21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia with Special Reference to Newborn Screening, Prenatal Diagnosis and Treatment" - estudo colaborativo de 13 países - Revista "Screening" - Jornal da International Society of Neonatal Screening".**

**"Fenilcetonúria em Portugal", L. Vilarinho, J. Marques - Revista Portuguesa de Pediatria.**

**"Neonatal Screening for PKU and CH in Portugal - 1.000.00 newborns studied", R. Vaz Osório, L. Vilarinho - Revista da E.S.PKU (Associação a que Portugal pertence).**

**"Tratamento Dietético em Crianças com Fenilcetonúria", Manuela Almeida, Jorge Marques e Carla Carmona.**

**Trabalhos actualmente em curso:**

- Continua a colaboração com a Faculdade de Farmácia de Lisboa no estudo das hiperfenilalaninemias para rastreio das formas malignas.

- Continua a colaboração com o Ministério da Saúde Francês, através do H. Necker de Paris para cumprimento do programa do controle de qualidade.

- Procedeu-se ao estudo do DNA genómico da fenilalanina hydroxylase em mais 34 famílias tendo-se encontrado: 1 caso de homozigotia para a mutação R 261 Q e 1 caso de heterozigotia para a mesma mutação.

**Trabalhos apresentados em Congressos:**

**"Fenilcetonúria: Abordagem Multidisciplinar".**

M. Almeida, L. Vilarinho, C. Carmona e R. Vaz Osório  
Poster apresentado no III Congresso Português de Pediatria.  
Lisboa, 29 de Abril a 2 de Maio

**"Crescimento e Desenvolvimento em Crianças Fenilcetonúricas"**

M. Almeida, J. Marques e C. Carmona  
Poster apresentado nos 3ºs "Congresso Nacional de Endocrinologia" e  
"Congresso Português de Obesidade"  
Porto, 9 a 11 de Dezembro

**"PKU in Portugal - evaluation of therapeutics results"**

J. Marques, M. Almeida e C. Carmona  
Poster apresentado no "Third Annual Miami Children's Hospital Research  
Institute Symposium"  
Miami, 9 de Dezembro

Procuramos dar continuidade em 1992 aos esforços já iniciados em 91 no sentido de colocar Portugal, no lugar que lhe é devido, entre os países com programas de rastreio instituídos.

Realmente, e tendo nós um programa modelo em curso há mais de 10 anos, não fazia sentido que estivéssemos afastados das grandes realizações e publicações internacionais.

Não basta fazer. É preciso mostrar e discutir o que se faz.

Assim, Portugal foi integrado no estudo colaborativo - ERNDIM (European Research Network for Evaluation and Improvement of Screening Diagnosis and Treatment of Inherited Disorders of Metabolism) que faz parte do projecto europeu Biomed 1 (Anexo3).

Como consequência das boas relações estabelecidas com a organização dos rastreios em Espanha, fomos convidados para participar activamente no "VI Congresso Nacional PKU - Galicia 92".

Estiveram presentes os Drs. Vaz Osório, Laura Vilarinho, Carla Carmona e Manuela Almeida.

Além da participação científica já atrás referida, o Dr. Vaz Osório foi convidado a colaborar na Reunião da "Direcção Nacional" participando na discussão dos sistemas de rastreio existentes nas várias Regiões Autónomas de Espanha e apresentando também o sistema actualmente existente em Portugal.

Levamos também a este Congresso uma representação de pais de fenilcetonúricos portugueses, tendo em vista a criação da futura Associação Portuguesa de Fenilcetonúria.

- O "VI Symposium of European Society of PKU" realizou-se este ano em Poznan, Polónia.

Graças a uma bolsa da Kabi-Pharmacia, foi possível fazer deslocar uma boa representação do nosso país.

Estiveram presentes as Dras. Laura Vilarinho, Manuela Almeida e Carla Carmona.

Os principais pontos de interesse deste Symposium foram os seguintes:

1. Concordância de todos os países presentes na manutenção do tratamento da PKU por toda a vida, mantendo níveis de fenilalanina que não devem ultrapassar os 6 mg/dl.

2. Discussão do problema da PKU materna e das alterações patológicas que gera no feto (microcefalia e problemas cardíacos).

3. Interesse manifestado no convívio de crianças PKU no seio das famílias portuguesas ou de crianças portuguesas em famílias PKU estrangeiras, através das Associações de Pais dos diferentes países da E.S.PKU.

- A Dr<sup>a</sup> Carla Carmona estagiou na "Kinderklinik der Universitat" de Heidelberg, de 1 a 15 de Dezembro, tendo estabelecido boas relações de trabalho com os diferentes especialistas implicados no Estudo Colaborativo Alemão sobre Fenilcetonúria.

Apresentou também dados sobre a experiência portuguesa, deixando estabelecidas as bases para posteriores trabalhos de colaboração.

### Novos Rastreios

Continuaram, em regime experimental, os rastreios da Mucoviscidose e da Deficiência em Biotinidase.

### Mucoviscidose

Em relação a esta doença, dado tratar-se dum rastreio em 2 tempos e com uma elevada taxa de falsos positivos (>1%), optamos por um estudo limitado ao Distrito do Porto, até possuirmos elementos para avaliar do interesse em continuar ou não este trabalho.

Estudaram-se cerca de 27.000 R/N através da determinação da IRT e da mutação  $\Delta F 508$ , que é a mutação mais frequente nesta patologia. A confirmação do diagnóstico é feita através do teste de suor. Até ao momento encontramos um caso positivo com um valor de IRT ao rastreio de 240.0 ng/ml e heterozigotia para a mutação  $\Delta F 508$ . O teste de suor confirmou o diagnóstico e o doente clinicamente apresentava já sintomatologia.

Outros casos laboratorialmente suspeitos aguardam ainda confirmação.

Há ainda a referir um recém-nascido de Lisboa clinicamente suspeito de fibrose quística do pâncreas, que apresentava aos 25 dias de vida um valor de IRT de 120 ng/ml e era homozigótico para a mutação  $\Delta F 508$ .

Encontramos ainda 4 casos com valores de IRT elevados ( $>70$  ng/ml) devidos a diferentes causas que não a fibrose quística: sepsis, trissomia 18, hipoplasia renal bilateral e atresia ileal.

Falta-nos ainda a confirmação duma série de casos suspeitos para podermos tomar uma posição fundamentada sobre a continuação ou não deste rastreio.

De qualquer modo, a experiência que temos até este momento, parece desaconselhar esta continuação.

As nossas dúvidas dizem respeito basicamente ao marcador utilizado e à eficácia dum tratamento precocemente instituído.

O marcador não é bom. Um rastreio a 2 tempos com um número elevado de falsos positivos e falsos negativos levanta diariamente numerosos problemas.

No decurso deste trabalho verificamos já uma série de situações de angústia que criamos em alguns dos casais contactados por resultados falsamente positivos.

Embora o 2º rastreio nada revelasse de anormal o mal já estava feito, e é muito difícil por vezes convencer estes pais de que os filhos não têm realmente nenhum problema.

1% de falsos positivos à primeira colheita, significa, em termos nacionais, 6 famílias por dia nesta situação.

Mesmo que se confirmem mais alguns casos dentro dos que estão em estudo, a frequência por nós encontrada vai ficar muito longe da esperada - 1/2.500 a 1/3.000.

Estes números traduzem a existência de numerosos falsos negativos, atribuíveis aparentemente ao marcador utilizado.

Acréscce que os benefícios de um tratamento mais precoce não estão ainda claramente definidos, e a conseqüente melhoria da qualidade de vida das crianças afectadas está por demonstrar.

Temos muito receio de que a aparente ineficácia deste rastreio possa abalar a confiança da população em todo o programa da "picada no pezinho", com repercussões negativas nos resultados da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito.

Assim, a nossa actual posição é de que, enquanto a situação não se modificar (melhor marcador ou tratamento mais eficaz), este rastreio não deverá continuar.

#### Deficiência em Biotinidase

Concluiu-se o estudo piloto de 100.000 R/N para rastreio desta doença, com os seguintes resultados:

Detecção de 2 casos de deficiência total e de 4 casos de deficiência parcial.

Os casos de deficiência total estão em tratamento e com bons resultados, apesar da biotina não se encontrar à venda no mercado nacional.

Dada a raridade com que esta doença se apresenta entre nós (1/50.000), pensamos que não se justifica dar continuidade a este rastreio.

**2 - COMISSÃO NACIONAL**

## 2 - COMISSÃO NACIONAL

A reunião anual de todos os grupos de trabalho que actualmente colaboram no rastreio e tratamento do hipotiroidismo congénito e fenilcetonúria, realizou-se em Coimbra, no Hospital Pediátrico, no dia 12 de Janeiro de 1993.

Mantêm-se as mesmas estruturas de apoio do ano anterior bem como as respectivas funções e responsabilidades.

O sistema está a funcionar eficazmente pelo que não necessita de alterações.

Seria desejável a criação duma consulta de fenilcetonúria na Região Centro, mas tal só será possível quando Coimbra dispuser de uma Unidade Laboratorial de apoio a essa consulta.

Não é previsível que isso venha a acontecer nos próximos meses, pelo que os doentes continuarão a deslocar-se ao Porto ou Lisboa segundo a sua área de residência.

- O Dr. Vaz Osório resumiu as iniciativas tomadas durante o ano para a criação da Associação Portuguesa de Fenilcetonúria (APOFEN).

Em Fevereiro, e aproveitando a festa que reuniu no IGM fenilcetonúricos de todo o País, foi feita uma reunião de pais, tendo sido eleita uma Comissão Organizadora encarregada de elaborar os estatutos da futura Associação.

Foram entregues a esta Comissão, como elemento base de trabalho, os Estatutos da Associação similar já constituída na vizinha Galiza.

Conforme já foi referido, em Abril foi oferecida a 2 pais da referida Comissão (um do Norte e outro do Sul) a deslocação e estadia em Vigo para participarem no "VI Congresso Nacional PKU", organizada pela Associação Fenilcetonúria da Galiza.

Pretendeu-se com esta iniciativa pô-los em presença duma organização de pais com larga experiência de trabalho e realizações em prol da criança fenilcetonúrica. A experiência foi muito positiva, e pensamos ter aberto novos horizontes na perspectiva que estes pais têm da fenilcetonúria.

Em Outubro a referida Comissão entregou-nos o primeiro projecto de Estatutos, que foi de imediato presente ao nosso advogado.

Foi feita nova redacção, separando os Estatutos propriamente ditos do Regulamento Interno a ser futuramente aprovado em Assembleia geral, sendo estes documentos finais enviados novamente à referida Comissão.

Entendemos que a Associação deverá nascer por iniciativa dos pais, e não ser tutelada por nós. Por este motivo, embora dando todo o apoio, decidimos não insistir numa maior brevidade de todo o processo.

O Dr. Aguiinaldo Cabral, contudo, sugeriu que se propusesse para esta Comissão mais um pai da Região Sul e outro da Região Norte que dessem garantia de maior dinamismo em todo o processo.

Ficou assente contactar nesse sentido os pais do Lourenço (Lisboa) e João Mota (Porto).

- A lista dos produtos dietéticos indispensáveis para o tratamento da fenilcetonúria e de outras doenças metabólicas que se pretende sejam comparticipados a 100%, não foi ainda publicada.

A Prof<sup>a</sup> Lurdes Levy prontificou-se a enviá-la para o IGM, no sentido de nós tentarmos desbloquear a situação no Ministério da Saúde.

- Ficou estabelecido intensificar as trocas de informações entre os Centros de Lisboa, Porto e Coimbra, de forma a permitir a publicação de trabalhos conjuntos de âmbito nacional quer na área da fenilcetonúria quer na do hipotiroidismo congénito.

- Vai ser enviada à Dr<sup>a</sup> Regina Portela a relação das mutações da Fenilcetonúria já descritas (Scriver), bem como as respectivas referências bibliográficas.

- Foi ainda apresentado o primeiro exemplar do livro de receitas "**Comer bem ... sem fazer mal !**", que começará brevemente a ser distribuído pelos pais dos fenilcetonúricos.

### **3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES**

### 3 - ASSISTÊNCIA AOS DOENTES

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

O sistema tem funcionado eficazmente e o protocolo de tratamento tem sido cumprido, pelo que não vemos necessidade de promover alterações significativas no esquema estabelecido.

Algumas situações necessitam porém de ser revistas.

- A primeira diz respeito ao tratamento dos casos de hipotiroidismo congénito nos Açores.

Dada a diversidade e distância entre as ilhas, não é fácil ter um controle apertado sobre todos os casos detectados.

Segundo informações do Dr. Francisco Gomes, pediatra em Angra do Heroísmo, nem todos os casos estariam a ser tratados e controlados laboratorialmente consoante o protocolo estabelecido.

De acordo com as indicações enviadas pelo referido médico, estabelecemos uma lista dos Hospitais de apoio nas várias ilhas, e de imediato procuramos normalizar a situação.

- A segunda diz respeito à dieta dos fenilcetonúricos. Segundo as directrizes estabelecidas nos últimos congressos da especialidade, a dieta não só deve ser mantida durante toda a vida, como os níveis séricos aceitáveis e dela decorrentes, não devem ultrapassar os 6 mg/dl de fenilalanina.

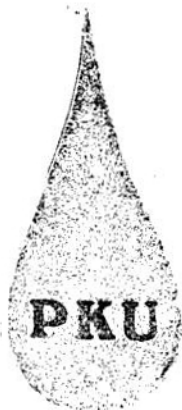
Estabelecer estas directivas para os pais e para os médicos não é difícil.

Difícil é conseguir que sejam cumpridas, especialmente quando todos sabemos como já é complicado manter níveis de 8/10 mg/dl, especialmente a partir dos 5/6 anos de idade.

A crescente variedade de produtos pobres em fenilalanina vem evidentemente facilitar a manutenção do regime, mas não temos dúvidas de que mesmo assim é muito difícil a manutenção prolongada duma dieta dentro dos referidos limites.



O livro de "Receitas de Cozinha" que o Instituto editou no final do ano, vai concerteza ajudar muito as mães a dar mais paladar e variedade à dieta destas crianças.



# COMER BEM ... SEM FAZER MAL !

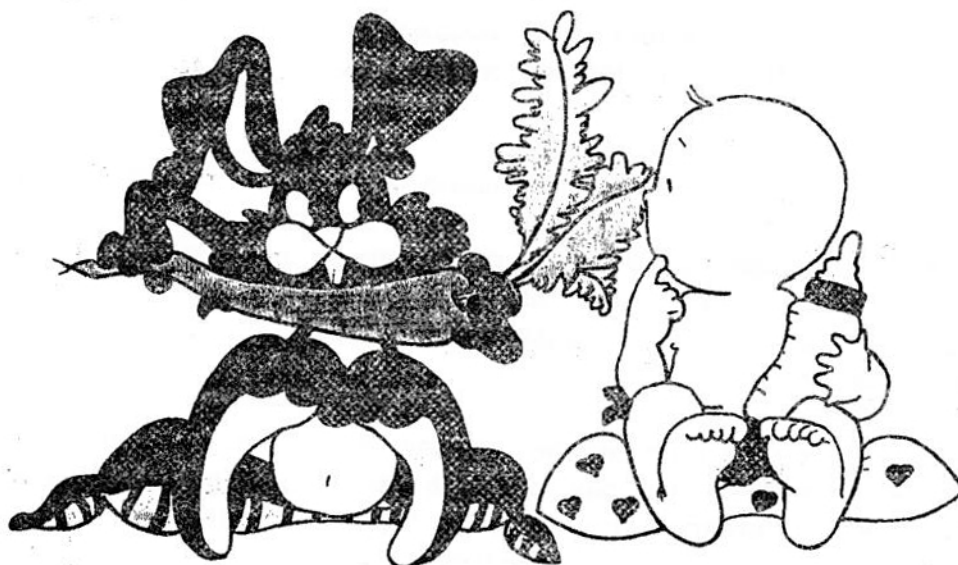


Fig. 1 - Capa do Livro de Receitas de Cozinha

Nele poderão ser encontradas normas para a dieta dos fenilcetonúricos, uma lista dos alimentos pobres em fenilalanina já existentes em Portugal e respectiva composição, o teor de fenilalanina dos produtos alimentares vulgares (arroz, batatas, frutas, bebidas, etc), e evidentemente, receitas que permitam às mães uma melhor utilização de todos estes produtos.

O livro será distribuído gratuitamente a todos os pais de crianças fenilcetonúricas e irá sendo acrescentado com novas receitas vindas de familiares, amigos, livros, etc.

Como habitualmente, todas as receitas serão experimentadas na Cozinha do Instituto, só sendo publicadas as que forem do agrado destas crianças.

- Outro problema que tem surgido com os alimentos pobres em fenilalanina, é a sua crescente procura por crianças não fenilcetonúricas mas com doenças metabólicas afins.

Embora o subsídio atribuído anualmente pelo Ministério da Saúde se destine unicamente às crianças fenilcetonúricas, é evidente que temos oferecido os mesmos alimentos e as mesmas condições a todos os casos medicamente justificáveis que nos tem procurado.

Contudo, e para podermos manter esta política, o quantitativo do subsídio terá de ser revisto, pois o número de crianças que actualmente utiliza estes alimentos é superior a 130, das quais só 76 são fenilcetonúricas.

Para melhor poder calcular a necessidade existente nestes produtos foi feito o estudo estatístico mensal do seu consumo, estando agora a gestão de armazém já informatizada.

- A partir do mês de Junho a consulta de fenilcetonúria do IGM foi entregue ao Dr. Jorge Marques.

O facto de passarmos a dispor de um médico a dedicar-se basicamente à consulta de metabolismo vai abrir novas possibilidades de estudo e desenvolvimento a esta consulta, nomeadamente no que diz respeito à fenilcetonúria.

- A Consulta de Nutricionismo informatizou todos os dados referentes aos valores de fenilalanina das crianças fenilcetonúricas, bem como da sua velocidade de crescimento, data de início de tratamento, etc., o que vai logicamente facilitar quaisquer estudos posteriores sobre o assunto.

- O percurso escolar das crianças rastreadas tem sido atentamente seguido pela Consulta de Psicologia, tendo-se estabelecido contactos com os professores sempre que tal se afigurou necessário.

- O tempo de início do tratamento é um elemento fundamental para avaliar dos bons resultados dum rastreio. Já foram discutidos os condicionalismos com que actualmente nos debatemos.

A média do ano de 1992 foi de 17,9 dias.

No próximo ano, com as alterações técnicas previstas para o rastreio da fenilcetonúria, e com a campanha de sensibilização que vamos promover nos Centros de Saúde solicitando a utilização do Correio Azul, pensamos poder retomar a curva descendente dos últimos anos (Fig. 2).

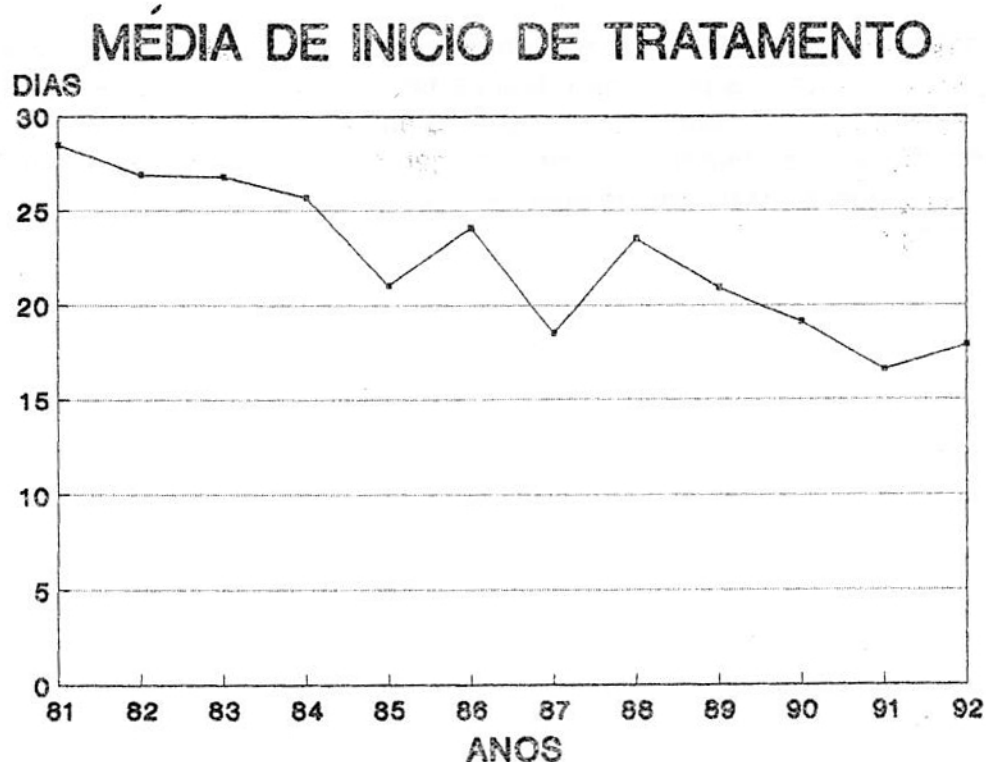


Fig. 2

- Cada vez é mais frequente a necessidade de recorrer ao sangue colhido em papel de filtro, por vezes armazenado há já vários anos, para estudo, diagnóstico ou aconselhamento genético.

Rastreios regionais de hemoglobinopatias, pesquisa de portadores de doenças genéticas, estudo do ADN para determinação da causa de morte dum recém-nascido para efeitos de aconselhamento genético, têm sido as solicitações mais frequentes.

Assim, e a partir do início deste ano, estabelecemos um sistema mais perfeito para armazenamento destas amostras de sangue.

Um dos círculos bem preenchidos do papel de filtro, é numerado, cortado e guardado sob refrigeração entre os 4 e os 10° C.

Não nos podemos esquecer que temos já em armazém amostras de sangue que representam cerca de 15% da população portuguesa, e que nos próximos 10 anos este número será multiplicado por 2 ou por 3.

Pensamos assim poder corresponder às solicitações que no futuro vierem a ser feitas.

- As consultas de Psicologia e Nutricionismo organizaram um questionário conjunto dirigido aos pais das crianças fenilcetonúricas para tentar avaliar o conhecimento que eles têm desta doença, como a acompanham, a motivação e o empenho que se geram, as dificuldades na preparação da dieta e o que pensam em relação ao desenvolvimento físico e mental dos seus filhos.

## 4 - RESULTADOS

## 4 - RESULTADOS

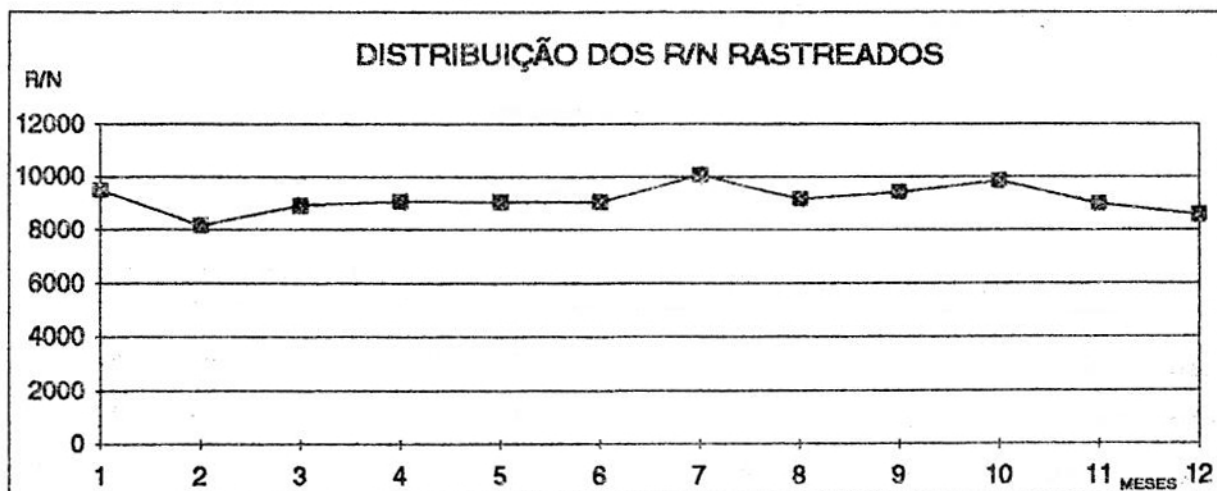
Foram estudados 109.770 recém nascidos, com a distribuição por meses e distritos a seguir indicada (Fig. 3)

| RECEM-NASCIDOS ESTUDADOS |             |             |             |             |             |             |              |             |             |             |             |             |               |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| MESES/DISTRITOS          |             |             |             |             |             |             |              |             |             |             |             |             |               |
| DISTRITO                 | JAN         | FEV         | MAR         | ABR         | MAI         | JUN         | JUL          | AGO         | SET         | OUT         | NOV         | DEZ         | TOTAL         |
| Viana do Castelo         | 218         | 187         | 208         | 190         | 206         | 211         | 211          | 223         | 223         | 226         | 201         | 200         | 2504          |
| Braga                    | 905         | 794         | 842         | 943         | 953         | 925         | 984          | 893         | 941         | 969         | 859         | 924         | 10942         |
| Vila Real                | 202         | 188         | 158         | 204         | 185         | 175         | 224          | 203         | 180         | 184         | 166         | 194         | 2263          |
| Bragança                 | 110         | 78          | 136         | 87          | 110         | 105         | 99           | 96          | 115         | 111         | 96          | 86          | 1229          |
| Porto                    | 1855        | 1531        | 1734        | 1789        | 1758        | 1764        | 1966         | 1759        | 1888        | 1823        | 1771        | 1637        | 21275         |
| Aveiro                   | 582         | 570         | 563         | 582         | 614         | 607         | 674          | 605         | 612         | 640         | 608         | 568         | 7225          |
| Viseu                    | 337         | 312         | 337         | 366         | 360         | 356         | 368          | 364         | 391         | 382         | 365         | 351         | 4289          |
| Guarda                   | 108         | 115         | 109         | 114         | 125         | 129         | 134          | 126         | 132         | 116         | 114         | 111         | 1433          |
| Coimbra                  | 365         | 316         | 353         | 392         | 398         | 361         | 437          | 385         | 448         | 391         | 368         | 394         | 4608          |
| Acores                   | 322         | 271         | 287         | 282         | 247         | 296         | 340          | 301         | 291         | 356         | 272         | 202         | 3467          |
| Madeira                  | 327         | 276         | 302         | 259         | 239         | 238         | 327          | 273         | 255         | 313         | 274         | 207         | 3290          |
| Leiria                   | 355         | 331         | 355         | 369         | 377         | 383         | 383          | 367         | 359         | 395         | 378         | 377         | 4429          |
| Setúbal                  | 613         | 502         | 610         | 520         | 587         | 527         | 643          | 587         | 595         | 702         | 561         | 543         | 6990          |
| Lisboa                   | 1988        | 1734        | 1879        | 1932        | 1868        | 1862        | 2033         | 1913        | 1914        | 2032        | 1853        | 1733        | 22681         |
| Castelo Branco           | 142         | 122         | 133         | 148         | 130         | 161         | 159          | 126         | 138         | 126         | 126         | 140         | 1651          |
| Santarém                 | 309         | 300         | 295         | 285         | 295         | 304         | 343          | 298         | 315         | 349         | 322         | 286         | 3701          |
| Beja                     | 128         | 104         | 124         | 100         | 97          | 126         | 110          | 124         | 112         | 116         | 104         | 82          | 1327          |
| Portalegre               | 74          | 62          | 76          | 78          | 67          | 66          | 80           | 62          | 82          | 86          | 68          | 94          | 895           |
| Evora                    | 206         | 127         | 135         | 152         | 150         | 150         | 178          | 156         | 125         | 205         | 143         | 192         | 1919          |
| Faro                     | 348         | 265         | 273         | 266         | 322         | 298         | 369          | 298         | 304         | 336         | 313         | 241         | 3635          |
| Outros                   | 0           | 3           | 1           | 0           | 0           | 2           | 2            | 2           | 2           | 1           | 4           | 2           | 19            |
| <b>TOTAL</b>             | <b>9494</b> | <b>8188</b> | <b>8910</b> | <b>9058</b> | <b>9028</b> | <b>9046</b> | <b>10064</b> | <b>9161</b> | <b>9422</b> | <b>9859</b> | <b>8976</b> | <b>3564</b> | <b>109770</b> |

Fig. 3

Do total referido, 109.751 são recém-nascidos do Continente e das Regiões Autónomas da Madeira e Açores, sendo os 19 restantes de Macau, Cabo Verde e S. Tomé e Príncipe.

O número de recém-nascidos estudados mensalmente (Fig. 4) revela alterações pouco significativas ao longo do ano, embora os valores mais baixos se encontrem como habitualmente em Fevereiro e Dezembro.



Se no primeiro caso as razões são óbvias, no segundo já a explicação é mais difícil.

Possivelmente a época natalícia explicará uma menor afluência aos Centros de Saúde para as respectivas colheitas de sangue.

//

Foram detectados 28 casos de Hipotiroidismo Congénito e 10 de Fenilcetonúria, com a seguinte distribuição a nível distrital.

**Hipotiroidismo Congénito**

**DISTRITO DE AVEIRO**

**4**

|         |   |
|---------|---|
| Lourosa | 1 |
| Ílhavo  | 1 |
| Águeda  | 1 |
| Feira   | 1 |

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| <b>DISTRITO DE COIMBRA</b>  | <b>3</b> |
| Coimbra                     | 1        |
| Oliveira do Hospital        | 1        |
| Condeixa                    | 1        |
| <b>DISTRITO DO PORTO</b>    | <b>6</b> |
| Castelo de Paiva            | 1        |
| Paços de Ferreira           | 1        |
| Felgueiras                  | 1        |
| Stº Tirso                   | 1        |
| Marco de Canaveses          | 1        |
| Porto                       | 1        |
| <b>DISTRITO DE BEJA</b>     | <b>1</b> |
| Serpa                       | 1        |
| <b>DISTRITO DE VISEU</b>    | <b>3</b> |
| Stª Comba Dão               | 1        |
| Viseu                       | 1        |
| Lamego                      | 1        |
| <b>DISTRITO DE LISBOA</b>   | <b>3</b> |
| Póvoa de Stº Antão          | 1        |
| Amadora                     | 1        |
| Oeiras                      | 1        |
| <b>R. A. MADEIRA</b>        | <b>1</b> |
| Funchal                     | 1        |
| <b>DISTRITO DE BRAGANÇA</b> | <b>1</b> |
| Bragança                    | 1        |

|                                   |   |          |
|-----------------------------------|---|----------|
| <b>DISTRITO DE SETÚBAL</b>        |   | <b>2</b> |
| Alcácer do Sal                    | 1 |          |
| Montijo                           | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE FARO</b>           |   | <b>1</b> |
| Lagos                             | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE SANTARÉM</b>       |   | <b>1</b> |
| Abrantes                          | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE BRAGA</b>          |   | <b>2</b> |
| S. Vicente                        | 1 |          |
| Famalicão                         | 1 |          |
| <b><u>Fenilcetonúria</u></b>      |   |          |
| <b>DISTRITO DO PORTO</b>          |   | <b>1</b> |
| Valongo                           | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE AVEIRO</b>         |   | <b>1</b> |
| Aveiro                            | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE CASTELO BRANCO</b> |   | <b>2</b> |
| Castelo Branco                    | 2 |          |
| <b>DISTRITO DE VILA REAL</b>      |   | <b>1</b> |
| Sabrosa                           | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE BRAGA</b>          |   | <b>1</b> |
| Infias                            | 1 |          |
| <b>DISTRITO DE LISBOA</b>         |   | <b>3</b> |
| Caneças                           | 1 |          |
| Cacém                             | 1 |          |
| Lisboa                            | 1 |          |
| <b>BRAGANÇA</b>                   |   | <b>1</b> |

Os doentes rastreados encontram-se todos em tratamento no centro especializado de sua escolha, normalmente o mais próximo da sua residência (Fig. 5).

## DISCRIMINACAO DOS CASOS DETECTADOS

ANO: 1992

| DOENÇA                            | N. CASOS | LOCAL DE TRATAMENTO |        |         |         |        |
|-----------------------------------|----------|---------------------|--------|---------|---------|--------|
|                                   |          | PORTO               | LISBOA | COIMBRA | MADEIRA | ACORES |
| HIPOTIROIDISMO CONGENITO          | 28       | 15                  | 8      | 4       | 1       | 0      |
| FENILCETONURIA CLASSICA           | 7        | 4                   | 3      | 0       | 0       | 0      |
| FENILCETONURIA ATIPICA            | 3        | 2                   | 1      | 0       | 0       | 0      |
| HIPERFENILALANINEMIA MALIGNA      | 0        | 0                   | 0      | 0       | 0       | 0      |
| TOTAL                             | 38       | 21                  | 12     | 4       | 1       | 0      |
| HIPERFENILALANINEMIA MODERADA     | 1        |                     |        |         |         |        |
| HIPERFENILALANINEMIA GALACTOSEMIA | 0        |                     |        |         |         |        |

Fig. 5

O caso de hiperfenilalaninemia moderada acima referido encontra-se sob vigilância mas sem tratamento, uma vez que os valores séricos de fenilalanina são inferiores ao limite de risco.

Em relação às duas doenças rastreadas, foram encontrados os seguintes casos transitórios (Fig. 6).

| CASOS TRANSITÓRIOS   |          |
|----------------------|----------|
| DOENÇA               | Nº CASOS |
| HIPOTIROIDISMO       | 66       |
| HIPERFENILALANINEMIA | 15       |
| TOTAL                | 81       |

Fig. 6

Estão incluídos nesta classificação todos os casos que, tendo atingido ao rastreio o valor de chamada, normalizaram estes valores na 2ª colheita. Dos 66 casos de hipotiroidismo transitório, há 2 que, por terem apresentado valores ao rastreio superiores a 100  $\mu\text{U/ml}$  merecem uma referência especial (Fig. 7).

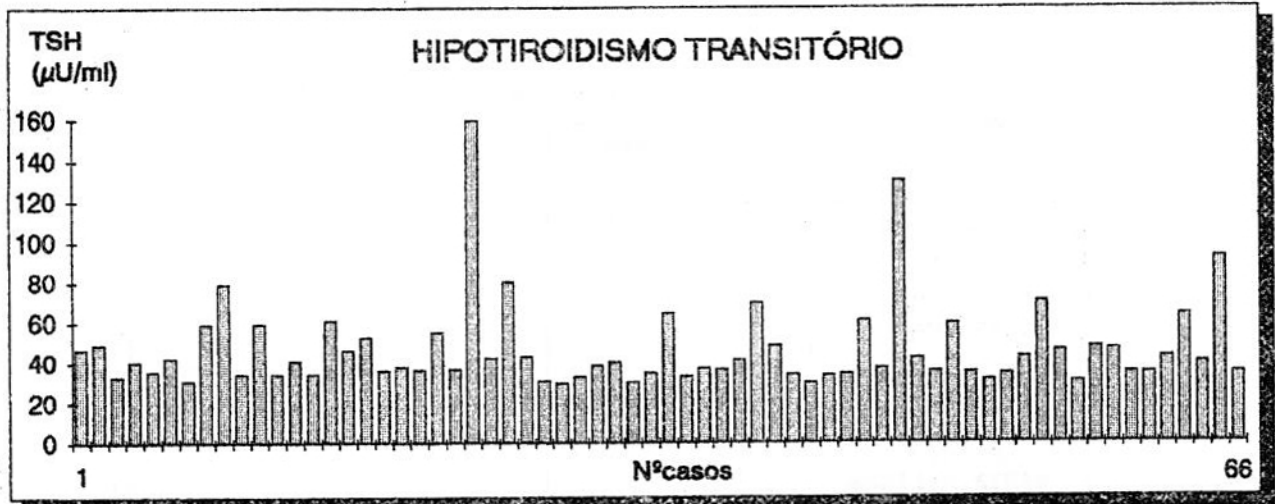


Fig. 7

O primeiro é de Angra do Heroísmo e apresentava ao rastreio (em 16/04) uma TSH de 159,3  $\mu\text{U/ml}$  e uma T4 de 5,9  $\mu\text{g/dl}$ . Iniciou de imediato o tratamento, e a 30/04 apresentava os seguintes valores:

TSH - 7,0  $\mu\text{U/ml}$

T4 - 10,6  $\mu\text{g/dl}$

Face a estes valores suspendeu o tratamento, e um mês mais tarde os dois parâmetros mantiveram-se dentro da normalidade. Não conseguimos obter informações suplementares que justificassem esta situação.

O segundo caso é referente a um recém-nascido do Hospital de S. Francisco Xavier que fez o rastreio logo no primeiro dia de vida por o seu estado geral ser muito mau.

Tratava-se duma gestação não vigiada, com história de abortos anteriores. A TSH era de 130,83  $\mu\text{U/ml}$  e a T4 de 4,5  $\mu\text{g/dl}$ . Curiosamente a fenilalanina estava também aumentada - 12,0 mg/dl.

Faleceu entre as 48 e as 72 horas sem ser possível proceder a uma segunda colheita para confirmação.

Na maioria dos restantes casos, os valores de TSH superiores a  $50 \mu\text{U/dl}$  correspondem como habitualmente a casos de prematuridade.

Em relação ao hipotiroidismo congénito, (Fig. 8) com excepção dos casos 1 e 17 encontramos sempre valores de TSH  $> 100 \mu\text{U/ml}$ .

Segundo os critérios seguidos nos anos 80, aqueles dois casos seriam com certeza dois falsos negativos.

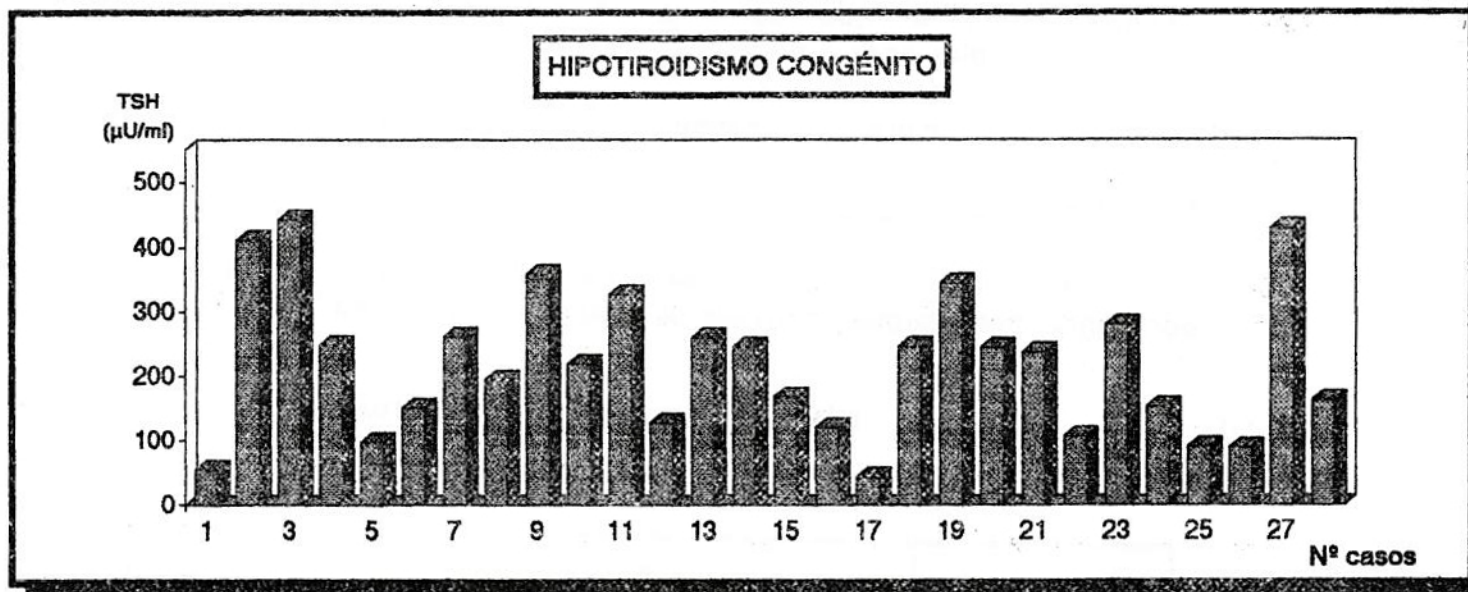


Fig. 8

Os casos de hiperfenilalaninemia transitória estão representados na Fig. 9.

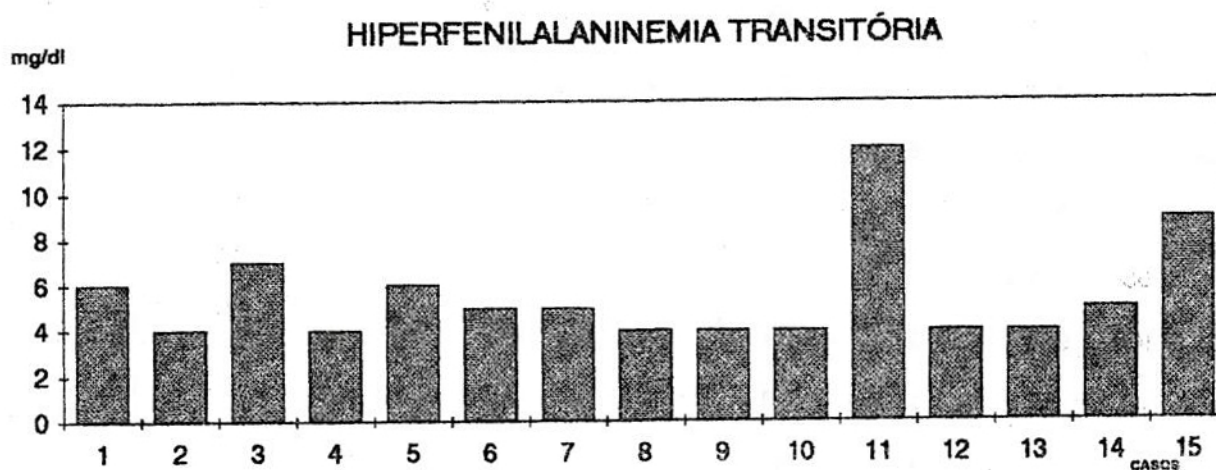


Fig. 9

Em 2 situações (casos 11 e 15) encontraram-se valores de fenilalanina superiores a 8 mg/dl.

O primeiro tinha uma fenilalanina de 12,0 mg/dl, nasceu no Hospital de S. Francisco Xavier, e já foi anteriormente referido, visto apresentar também hipotiroidismo transitório.

O segundo apresentava valores de fenilalanina de 8,0 mg/dl, e estava sob terapêutica antibiótica por sepsis neo-natal.

Os restantes dizem respeito na sua maioria a recém-nascidos prematuros, havendo a referir um caso de hemangioma gigante do fígado (caso 3) com morte poucos dias após o parto.

Não temos conhecimento de nenhum caso falso negativo.

**Total das análises efectuadas**

Além dos 109.770 testes efectuados no rastreio, foram feitas mais 2.036, por diagnósticos tardios, controle de doentes e repetições (Fig. 10).

**NÚMERO TOTAL DE ANÁLISES EFECTUADAS**

|               | RN            |           | CONTROLE DE DOENTES |            | REPETIÇÕES POR |                |                        | TESTES EFECTUADOS |               |
|---------------|---------------|-----------|---------------------|------------|----------------|----------------|------------------------|-------------------|---------------|
|               | ATÉ 3 MESES   | > 3 MESES | PKU                 | HC         | NÃO ELUIÇÃO    | VALOR ALTO PKU | HC SANGUE INSUFICIENTE |                   |               |
| JANEIRO       | 9494          | 2         | 75                  | 22         | 6              | 4              | 14                     | 38                | 9655          |
| FEVEREIRO     | 8188          | 0         | 71                  | 14         | 7              | 0              | 12                     | 30                | 8322          |
| MARÇO         | 8910          | 3         | 84                  | 12         | 14             | 2              | 8                      | 32                | 9065          |
| ABRIL         | 9058          | 0         | 78                  | 26         | 12             | 0              | 6                      | 31                | 9211          |
| MAIO          | 9028          | 6         | 79                  | 14         | 15             | 1              | 9                      | 43                | 9195          |
| JUNHO         | 9046          | 1         | 78                  | 17         | 13             | 0              | 9                      | 29                | 9193          |
| JULHO         | 10064         | 2         | 89                  | 23         | 75             | 2              | 10                     | 26                | 10291         |
| AGOSTO        | 9161          | 2         | 81                  | 1          | 80             | 4              | 3                      | 34                | 9366          |
| SETEMBRO      | 9422          | 2         | 93                  | 17         | 51             | 5              | 4                      | 22                | 9616          |
| OUTUBRO       | 9859          | 8         | 81                  | 17         | 22             | 4              | 8                      | 29                | 10028         |
| NOVEMBRO      | 8976          | 1         | 85                  | 18         | 30             | 1              | 5                      | 41                | 9157          |
| DEZEMBRO      | 8564          | 2         | 93                  | 11         | 14             | 0              | 3                      | 20                | 8707          |
| <b>TOTAIS</b> | <b>109770</b> | <b>29</b> | <b>987</b>          | <b>192</b> | <b>339</b>     | <b>23</b>      | <b>91</b>              | <b>375</b>        | <b>111806</b> |

Fig.10

Só as análises de rastreio são debitadas aos diversos Subsistemas de Saúde, apesar de todas as outras serem indispensáveis à eficácia do sistema. Embora haja 4 vezes menos fenilcetonúricos do que hipotiroideos, os primeiros fazem cerca de 5 vezes mais análises do que os segundos. Isto traduz como é evidente, um controle terapêutico muito mais apertado e frequente.

As repetições, como habitualmente, são bastante mais frequentes nos meses de Julho e Agosto do que durante o resto do ano (Fig. 11).

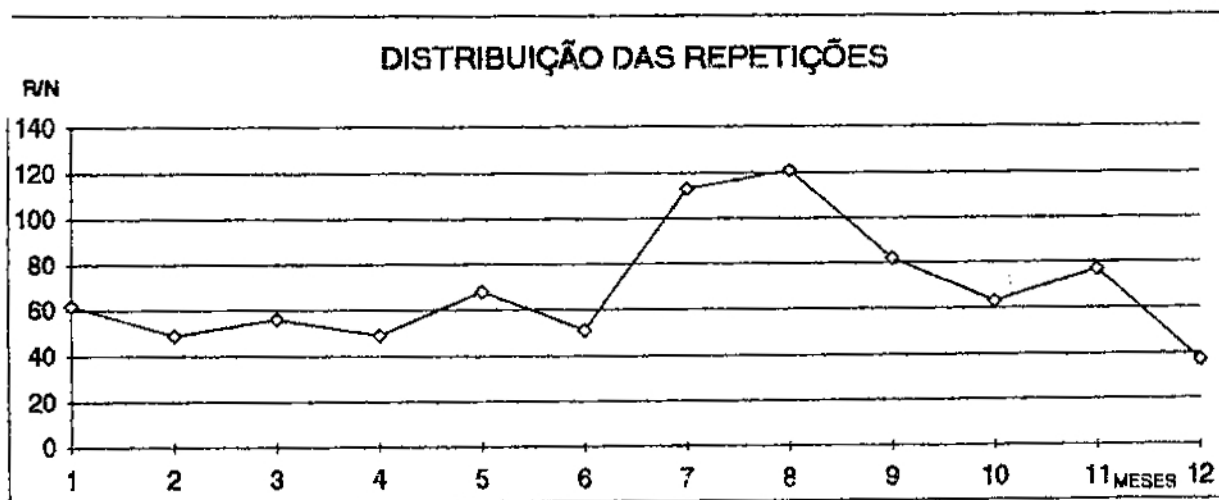


Fig. 11

As temperaturas elevadas verificadas nestes meses e a consequente secagem exagerada do sangue no papel de filtro, explicam a maior frequência das não eluições e consequentemente das repetições.

Em termos globais, verifica-se que só houve necessidade de recorrer a repetições em 0,77% dos casos, o que em termos de técnica de colheitas e organização pode ser considerado francamente positivo (Fig. 12).

| R/N<br>RASTREADOS | REPETIÇÕES POR |             |             |                        |                           | TOTAL        |
|-------------------|----------------|-------------|-------------|------------------------|---------------------------|--------------|
|                   | NÃO<br>ELUIÇÃO | VALOR ALTO  |             | SANGUE<br>INSUFICIENTE | ANTIBIÓTIICOS<br>E OUTROS |              |
|                   |                | PKU         | HC          |                        |                           |              |
| 109770            | 339<br>0,31%   | 23<br>0,02% | 91<br>0,08% | 375<br>0,34%           | 18<br>0,02%               | 846<br>0,77% |

Fig. 12

Infelizmente nem todas as repetições pedidas são efectuadas (Fig. 13).

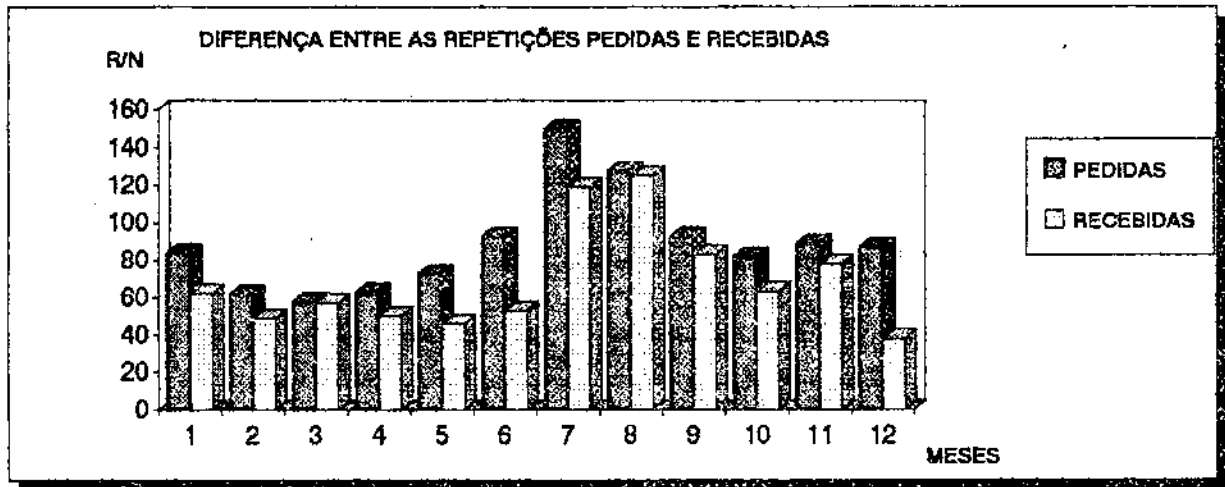


Fig.13

Em cerca de 20% dos pedidos não recebemos resposta, (Fig. 14) com particular realce para o mês de Dezembro, em que esse número é superior a 50% (Fig. 13).

ESTATISTICA ANUAL REPETICOES - 1992

| DISTRITO         | Nº FICHAS PEDIDAS | Nº FICHAS RECB. | %              |
|------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Viana do Castelo | 6                 | 3               | 50.00 %        |
| Braga            | 48                | 44              | 91.67 %        |
| Vila Real        | 22                | 16              | 72.73 %        |
| Bragança         | 9                 | 8               | 88.89 %        |
| Porto            | 168               | 143             | 85.12 %        |
| Aveiro           | 28                | 27              | 96.43 %        |
| Viseu            | 16                | 15              | 93.75 %        |
| Guarda           | 17                | 14              | 82.35 %        |
| Coimbra          | 81                | 60              | 74.07 %        |
| Acores           | 72                | 46              | 63.89 %        |
| Madeira          | 8                 | 8               | 100.00 %       |
| Leiria           | 28                | 23              | 82.14 %        |
| Setubal          | 107               | 81              | 75.70 %        |
| Lisboa           | 312               | 245             | 78.53 %        |
| Castelo Branco   | 19                | 19              | 100.00 %       |
| Santarém         | 21                | 17              | 80.95 %        |
| Beja             | 27                | 27              | 100.00 %       |
| Portalegre       | 5                 | 5               | 100.00 %       |
| Evora            | 14                | 14              | 100.00 %       |
| Faro             | 43                | 31              | 72.09 %        |
| Outros           | 0                 | 0               | 0.00 %         |
| <b>TOTAL</b>     | <b>1051</b>       | <b>846</b>      | <b>80.49 %</b> |

| MOTIVO         | Nº FICHAS PEDIDAS | Nº FICHAS RECB. | %       |
|----------------|-------------------|-----------------|---------|
| ANTIBIOTICOS   | 7                 | 5               | 71.43 % |
| OUTROS         | 19                | 13              | 68.42 % |
| MA COLHEITA    | 456               | 378             | 82.24 % |
| TSH NAO ELUIU  | 436               | 339             | 77.75 % |
| VALOR ALTO PKU | 27                | 23              | 85.19 % |
| VALOR ALTO TSH | 106               | 91              | 85.85 % |

Fig. 14

Isto significa que ao longo do ano, cerca de 200 crianças não fazem o rastreio por não ter sido possível repetir uma análise.

- Como habitualmente, só em Abril/Maio o Instituto Nacional de Estatística nos fornece o número de nados-vivos em Portugal durante o ano de 1992. Temos calculado a cobertura a nível nacional com base na habitual baixa anual da taxa de natalidade ( $\pm 1,2\%$ ).

Acontece porém que no ano passado o número de nados-vivos foi sensivelmente igual ao de 1990, contrariando assim a curva descendente que se verificava desde 1980 (Fig. 15).

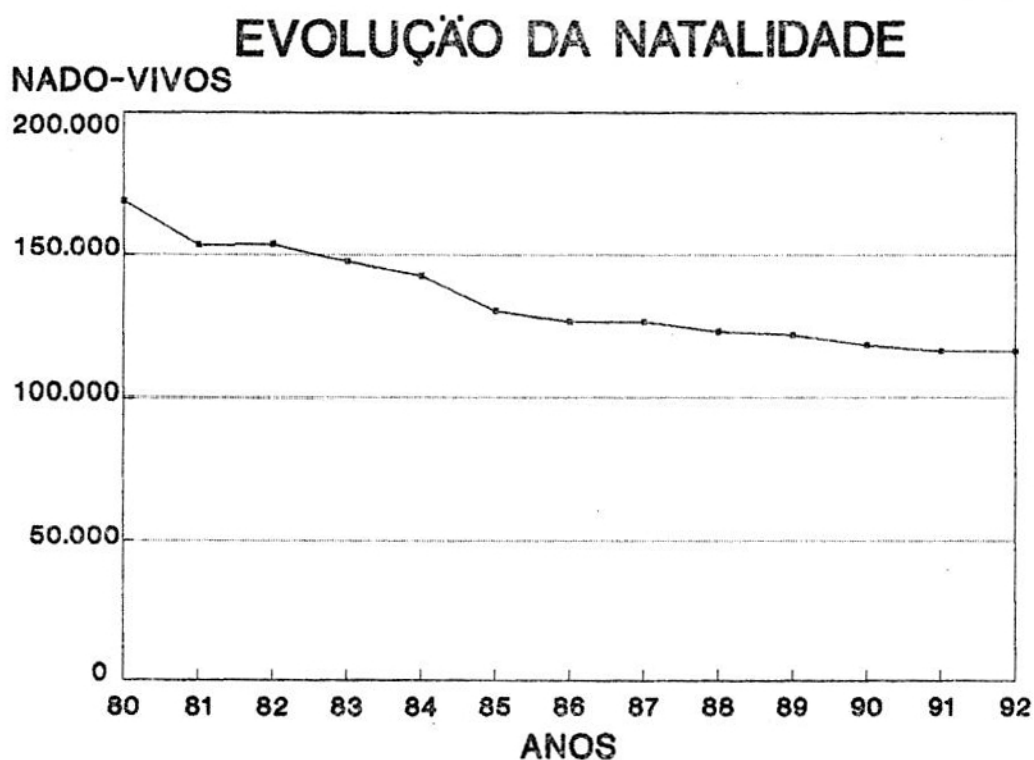


Fig. 15

Admitindo que a tendência decrescente se mantenha em cerca de 1% ao ano, a taxa de cobertura a nível nacional terá sido de aproximadamente 95,3%.

Os números definitivos, de 1980 a 1991 encontram-se expressos no Anexo 4, e a distribuição geográfica de todos os casos detectados representa-se nos Anexos 5 e 6.

A frequência encontrada para o hipotiroidismo congênito foi de 1/3.920 e para a fenilcetonúria de 1/10.977 (Fig. 16).

| R/N ESTUDADOS | DOENÇA | Nº DE CASOS | FREQUÊNCIA |
|---------------|--------|-------------|------------|
| 109.770       | HC     | 28          | 1 / 3920   |
| 109.770       | PKU    | 10          | 1 / 10977  |

Fig. 16

## 5 - CONCLUSÕES

## 5 - CONCLUSÕES

A taxa de cobertura a nível nacional encontra-se actualmente em fase de estabilização (Fig. 17).

| <b>COBERTURA GERAL DO PAÍS</b> |                |
|--------------------------------|----------------|
| <b>1980</b>                    | <b>6,4%</b>    |
| <b>1981</b>                    | <b>19,1%</b>   |
| <b>1982</b>                    | <b>37,9%</b>   |
| <b>1983</b>                    | <b>48,6%</b>   |
| <b>1984</b>                    | <b>73,4%</b>   |
| <b>1985</b>                    | <b>80,4%</b>   |
| <b>1986</b>                    | <b>85,0%</b>   |
| <b>1987</b>                    | <b>87,5%</b>   |
| <b>1988</b>                    | <b>91,1%</b>   |
| <b>1989</b>                    | <b>92,1%</b>   |
| <b>1990</b>                    | <b>95,1%</b>   |
| <b>1991</b>                    | <b>95,4%</b>   |
| <b>1992</b>                    | <b>± 95,3%</b> |

Fig. 17

Uma taxa de cobertura superior a 95% num programa não obrigatório e num país em que 3 a 5% dos partos ainda se dão fora do meio hospitalar deve em princípio ser considerada excelente.

Não podemos contudo esquecer que a população do país se renova anualmente, e que temos obrigação de levar a informação do rastreio a todos os novos lares que se vão formando.

Assim, para lá dos cartazes e folhetos que continuamos a distribuir por todas as Unidades de Saúde em que há consultas de obstetria e pediatria, vamos procurar retomar os "spots" televisivos que tão bons resultados deram nos primeiros anos do rastreio.

Os numeros globais do rastreio, desde o seu início até ao fim de 1992 estão representados na Fig. 18.

| R/N ESTUDADOS | DOENÇA | Nº DE CASOS | FREQUÊNCIA |
|---------------|--------|-------------|------------|
| 1.113.532     | HC     | 282         | 1 / 3.949  |
| 1.145.777     | PKU    | 76          | 1 / 15.076 |

Fig. 18

Os valores de frequência estão agora perfeitamente estabilizados, e a influência das oscilações anuais é já muito limitada.

As variações anuais de frequência podem ser apreciadas no gráfico seguinte

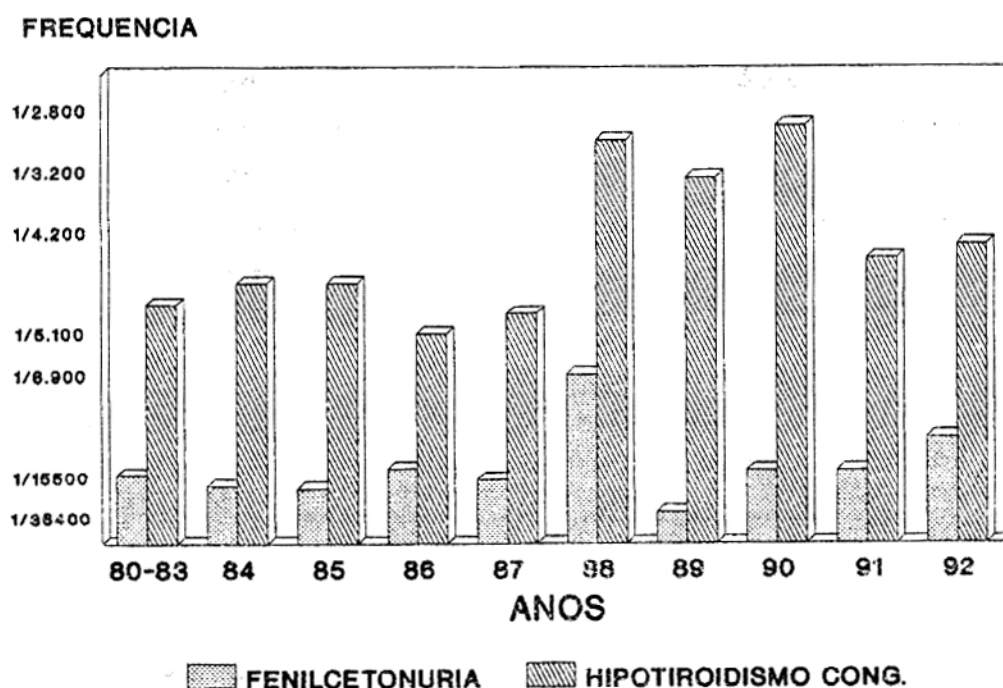


Fig. 19

Verificou-se este ano e em relação ao ano anterior um ligeiro aumento destas frequências, especialmente no que diz respeito à fenilcetonúria, não merecendo contudo este facto qualquer relevância especial.

Tem continuado a proceder-se ao diagnóstico etiológico dos casos de hipotiroidismo congénito por ecografia logo após o rastreio, ou por cintigrafia por volta dos 2/3 anos de idade, de forma a poder interromper-se o tratamento sem prejuízo para o doente.

Foram já estudadas 151 crianças, com os seguintes resultados:

|         | Tiroide com Dimensões e Localização |         |          |             |         |
|---------|-------------------------------------|---------|----------|-------------|---------|
|         | Hipoplasia                          | Ectopia | Agenesia | Hiperplasia | Normais |
| Porto   | 7                                   | 61      | 24       | 10          | 2       |
| Lisboa  | 2                                   | 13      | 17       | 1           | 4       |
| Coinbra | 9                                   |         |          | 1           | -       |
| Total   | 133                                 |         |          | 12          | 6       |

Fig. 20

O número de recém-nascidos estudados anualmente mantêm-se mais ou menos estacionário a partir de 1984 (Fig. 21).

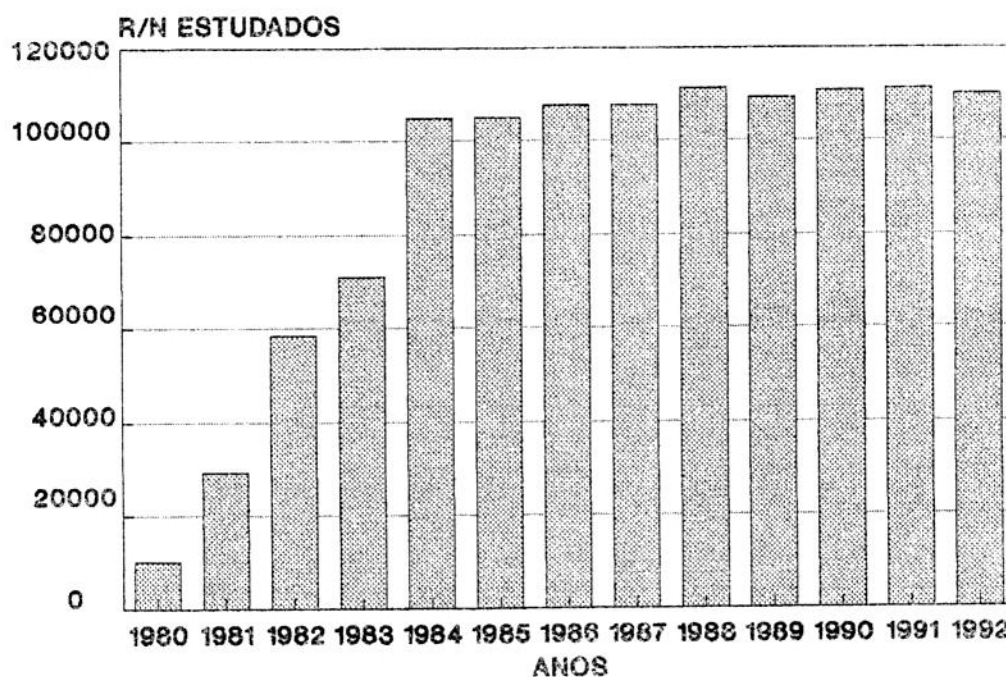


Fig. 21

Mais de um décimo da população portuguesa foi já estudada para detecção da fenilcetonúria e do hipotiroidismo congénito, e podemos afirmar que estas duas doenças, como causa importante de deficiência e atraso mental, praticamente desapareceram da população portuguesa.

Se é verdade que o futuro dos doentes fenilcetonúricos continua a constituir para todos nós uma fonte constante de preocupação, também não é menos verdade que a imagem de dezenas de crianças com esta doença a brincar e a conviver alegremente no nosso Instituto na "Festa do milhão", é um quadro sempre presente, a estimular-nos a continuar e a melhorar este Programa.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

(R. Vaz Osório)

**PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS DA EQUIPA**

- Magalhães J. e Osório R.  
"O PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNÓSTICO PRECOCE"  
Jorn. Méd. 1984, 2080: 322-325
  
- Magalhães J., Osório R., Alves J., e Soares P.  
"LE DEPISTAGE DE LA PHENYLACETONURIE ET DE HYPOTHYROIDIE CONGENITALE AU PORTUGAL"  
La Dépeche 1986, N/S: 40-47
  
- Osório R. e Alves J.  
"RASTREIO E TRATAMENTO DA FENILCETONÓRIA EM PORTUGAL"  
Rev. Port. Pediat. 1987, 18: 33-44
  
- Osório R. e Soares J.  
"RASTREIO E TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO EM PORTUGAL"  
Arq. Med. 1987, 3: 243-248
  
- Cabral A., Portela R., Tasso T., Eusébio F., Guilherme A., Lapa L., Almeida J., Silveira C., e Levy M.  
"FENILCETONÓRIA - DESENVOLVIMENTO FÍSICO E MENTAL DE CRIANÇAS FENILCETONÓRICAS TRATADAS PRECOCEMENTE"  
Acta Méd. Port. 1989, 1: 1-5
  
- Osório R. e Vilarinho L.  
"DÉPISTAGE EXPERIMENTALE DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES"  
La Depeche 1989, 14: 15-20
  
- Osório R. e Vilarinho L.  
"ASSESSMENT OF A TRIAL SCREENING PROGRAM FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN PORTUGAL BASED ON A ANTIBODY COATED TUBE RIA FOR 17- $\alpha$ -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: 14-16
  
- Carla C., Soares P., e Osório R.  
"ESTUDO DO DESENVOLVIMENTO PSICOMOTOR E COGNITIVO DE CRIANÇAS COM HIPOTIROIDISMO CONGÊNITO TRATADO PRECOCEMENTE".  
Arq. Med. 1990, 3: 255-258

- Caillaud C., Lyonnet S., Melle D., Rey F., Berthelon M., Vilarinho L., Osório R., Rey J. e 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. e Munnich A.

"A 3-BASE PAIR IN-FRAME DELETION OF THE PHENYLALANINE HYDROXILASE 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 SUPRA-RENAIS".

Acta Méd. Port. 1992, 5: 131-134

- Caillaud C., Vilarinho L., Rey F., Berthelon M., Santos R., Lyonnet L., Briard M., Osório R., Rey J. e Munnich A.

"LINKAGE DISEQUILIBRIUM BETWEEN PHENYLKETONURIA AND RFLP HAPLOTYPE AT THE PHENYLALANINE HYDROXYLASE LOCUS IN PORTUGAL".

Hum. Genet. 1992, 89: 69-72

- Osório R.

"FIBROSE QUÍSTICA DO PÂNCREAS - PROJECTO DE RASTREIO EM PORTUGAL"

Bol. H. Stº António, 1992; 4(2): 43-45



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães



1 MILHÃO!

(ANEXO 1)

O rastreio da Fenilcetonúria e do Hipotiroidismo Congénito iniciou-se em Portugal em 1979/80.

No final de 1991 atingimos 1 milhão de crianças rastreadas, com cerca de 350 casos detectados.

Na sua grande maioria, e graças a um tratamento precocemente instituído, estas crianças encontram-se hoje perfeitamente bem, seguindo já as mais crescidas as suas obrigações escolares com toda a normalidade.

A taxa de cobertura a nível nacional é de cerca de 97% e o tempo médio de início do tratamento de 16/17 dias.

Estes números, considerados inatingíveis nos anos 80, e que hoje nos colocam entre os países mais avançados da Europa, foram conseguidos em grande parte graças à dedicação e entusiasmo do pessoal de enfermagem dos Centros de Saúde, sempre pronto a colaborar com o Instituto de Genética para picar o pézinho do bebê, localizar um doente ou iniciar um tratamento, muitas vezes fora das horas de serviço e em localidades distantes ou com péssimos acessos.

Ao longo de todos estes anos nunca ouvimos um "não posso" de nenhum Centro de Saúde.

Não ficaríamos em paz com a nossa consciência se deixássemos passar este marco importante do rastreio sem deixar aqui bem expressos os nossos agradecimentos ao pessoal médico e paramédico de todos os Centros de Saúde Portugueses.

Em nome de 1 milhão de bebês portugueses, o nosso muito obrigado.

O Presidente da Comissão Nacional para o Diagnóstico Precoce

(Dr. Rui Vaz Osório)



Instituto de Genética Médica  
Jacinto de Magalhães

(ANEXO 2)

PRAÇA PEDRO NUNES, 74  
TELEFS. 39 92 40 - 69 93 98  
TELEX 20177  
4000 PORTO

Exmo. Senhor  
Dr. João Alves Martins  
Subdirector-Geral do Departamento de  
Estudos e Planeamento da Saúde  
Av. Álvares Cabral, 25  
1200 LISBOA

Sua referência Sua comunicação de Data 92.09.08 Nossa Referência 273/IGM/92 <sup>Processo</sup>

ASSUNTO: Cooperação com a República de S. Tomé e Príncipe

De acordo com a conversa tida com o Dr. José Eduardo Maurício, mantemos todo o nosso interesse e disponibilidade em colaborar com a República de S. Tomé e Príncipe no rastreio do Hipotiroidismo Congénito e Fenilcetonúria.

Pensamos que é uma óptima colaboração que o nosso País, o Ministério da Saúde e o IGM podem oferecer à nova República.

Junto se envia todo o material solicitado.

Com os melhores cumprimentos.

O DIRECTOR,

(Dr. Rui Vaz Osório)

European Research Network for evaluation and improvement of screening, diagnosis and treatment of inherited disorders of metabolism.

(ERNDIM)

Scientific background

Inherited Disorders of Metabolism (IDM) represent an important challenge of the last decades in preventive medicine. Notwithstanding the relatively low incidence of each individual disorder, the general incidence of metabolic disorders in Europe is estimated at 1:500 - 1:2.000 per live-birth. This high incidence is a justification for the ongoing efforts to improve the diagnostic and therapeutic approach for these disorders. If left untreated, most of these diseases seriously compromise the normal development of the central nervous system, thus leading to an important mental retardation. Experiences in the past have shown that the early detection of these disorders - a prerequisite for the early initiation of an appropriate treatment- has a beneficial impact on the somatic and neuropsychological development of these patients.(1)

Phenylketonuria (PKU), a defect of the transformation of phenylalanine to tyrosine, has been used as a model for the prevention of mental retardation caused by these metabolic disorders. This disorder was first described by Asbjörn Fölling, 60 years ago. It took nearly 20 years before H. Bickel reported a correlation between the significant reduction of the serum levels of phenylalanine - obtained after initiating a low phenylalanine dietary treatment- and the improvement of the mental development and behavioural performances.

The relationship between the early onset of therapy - before the appearance of the clinical signs of the disorder- and the quality of the clinical outcome provided a rationale for the prevention of the serious and irreversible consequences of the disorder. This observation stimulated the interest for neonatal screening programs for hyperphenylalaninemia. The development of a semi-quantitative assay by Guthrie in 1961 was an important milestone in the diagnosis and therapy of PKU. This so-called Guthrie test enabled the implementation of relatively inexpensive, yet comprehensive, neonatal screening programs in many Western Countries.(2) Nowadays, the large majority of all the newborns of the European Communities are being screened on the 4th or 5th day of life by a semi-quantitative assay of the blood phenylalanine levels. In most of the European countries, this screening program has been extended to some other IDM as well. However, most of the IDM disorders cannot be detected by mass screening methods.

A consequence of the introduction of a neonatal screening procedure is the recognition of a broad spectrum in the expression of biochemical and clinical symptoms of the metabolic disorders. This observation led to the hypothesis that this so-called 'phenotypic heterogeneity' of IDM may reflect an underlying heterogeneity at the molecular (i.e. genetic) level. A better understanding of this phenomenon is a first objective of the current research efforts, thus hoping to improve the diagnostic and prognostic value of the laboratory tests, which is a prerequisite for the continuous optimization of the therapeutic approaches. This research objective has become realistic due to the recent evolutions in molecular biology.

As mentioned earlier, most of the inherited metabolic disorders cannot be detected by the mass screening methods, that are mainly based on biochemical assays. Therefore, the diagnosis of these defects should be supported by selective analytical tools. The evolution of the (biochemical and genetic) methodology of the last few years led to an exponentially growing number of new metabolic disorders detected. A better treatment for these metabolic disorders will help to prevent human tragedies in the affected families and at the same time, will reduce the socio-economic costs, that are involved in the treatment of mentally disabled patients.

### Why a 'Community' Research on IDM?

The critical evaluation of the screening, diagnostic and treatment policy of the last 30 years is constantly gaining importance and is a prerequisite for the further optimization of the medical approach for IDM. In addition to the national networks that are collecting data within their own country, the possibility of exchanging data and experiences between the different centres of the European Communities is a crucial issue to overcome the apparent discrepancy of the results due to the extreme heterogeneity of the diseases.

The expertise of each individual member state should be combined on an European level in order to gain synergy between the participants as is further explained in part 9.

**General objective:** to join the expertise in the field of the screening, diagnosis and therapy of IDM of 29 centres for metabolic disorders in 9 different countries of the E.C. and 8 other EC European countries.

This general objective will be realized through the following specific objectives and intermediate targets:

#### **- Improvement of the diagnostic management of IDM**

##### Intermediate targets

- **Evaluation of the efficiency of 20 existing screening programs in Europe** (viz. Austria, Belgium, Czechoslovakia, Croatia, Denmark, France, Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Luxembourg, Norway, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, The Netherlands, Turkey). (Conducted by K.Widhalm, Vienna)

- **Development of a quality control system for the methods for the neonatal and selective screening or the follow-up.** (conducted by A.Van Gennip, Amsterdam)

- **Coordination of DNA diagnostic procedures to identify disease causing mutations, protocols for reliable determination of mutations within the complete phenylalanine Hydroxylase (PAH) gene.** (Conducted by B. Dworniczak, Münster)

- **Establishment of a database of inherited metabolic disorders for a better understanding of the functional role of identified mutant genes related to the pathogenesis and the diverse phenotypic manifestations of these disorders. The projects will focus on the diverse phenotypic manifestations of a selected number of the most frequent inherited metabolic disorders, that lead to neurodegenerative deterioration if they are not treated. This information will be useful to initiate the optimal therapy and to improve the quality of life and prognosis by the establishment of recommendations for long term treatment. Diseases which should prospectively be included are: Phenylketonuria, Galactosemia, Aminoacidopathies (Maple Sirup Urine Disease, Urea Cycle defects) and Organic Acidemias ( e.g. Propionic -, Methylmalonic -, isovaleric acidemia..).** ( conducted by F. Guttler, Glostrup)

- **4.3 Development of common strategies for the evaluation of the outcome, based on the results of the clinical studies mentioned above, and of common strategies for acute and long-term therapy of metabolic diseases.**

##### Intermediate targets:

- **Inventory of the psychological development** ( P. Burgard, Heidelberg)

- **Brain modification detected by MRI** ( conducted by H Lou, Glostrup)

- **Inventory of the growth development** ( conducted by U Wendel , Dusseldorf)

- **Puberty and adulthood in PKU, Maternal PKU** ( I.Smith, F.Trefz, B.François)

- **Congenital abnormalities associated with PKU**( P. Smit, Groningen)

- **Development of a common treatment in IDM** ( conducted by F. Trefz, Heidelb

PROGRAMA NACIONAL DE DIAGNOSTICO PRECOZE  
COBERTURA POR ANO E DISTRITO (%)

- 46 -

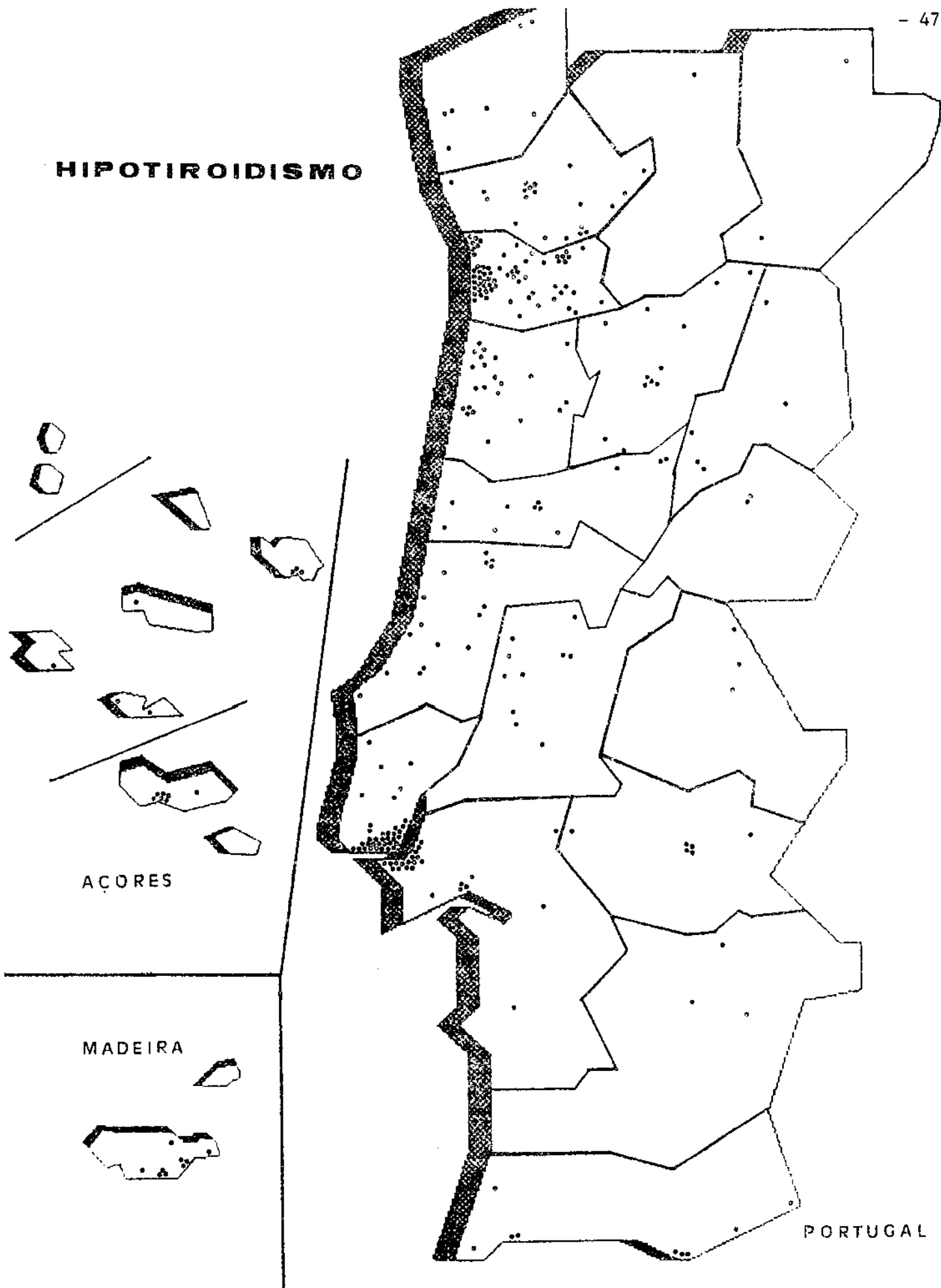
(ANEXO 4)

|                | 1980 | 1981 | 1982 | 1983 | 1984  | 1985  | 1986  | 1987  | 1988  | 1989  |
|----------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| VIANA          | 19,4 | 49,9 | 72,3 | 80,6 | 87,7  | 89,2  | 89,7  | 90,5  | 93,7  | 95,6  |
| BRAGA          | 22,4 | 48,2 | 75,0 | 84,3 | 92,0  | 96,1  | 95,0  | 95,5  | 95,6  | 96,6  |
| VILA REAL      | 0,1  | 0,6  | 22,9 | 46,8 | 69,4  | 78,7  | 81,9  | 82,2  | 86,2  | 86,7  |
| BRAGANÇA       | 0,9  | 11,4 | 30,0 | 45,2 | 58,2  | 59,7  | 69,2  | 73,6  | 80,3  | 85,1  |
| PORTO          | 8,9  | 15,8 | 40,5 | 61,7 | 79,1  | 83,9  | 87,4  | 88,2  | 92,5  | 92,9  |
| AVEIRO         | 2,6  | 13,8 | 46,6 | 60,5 | 77,8  | 81,3  | 83,3  | 83,4  | 85,5  | 87,6  |
| UISEU          | 6,9  | 8,5  | 15,2 | 34,8 | 58,8  | 68,2  | 75,7  | 80,3  | 87,6  | 89,8  |
| GUARDA         | 0,0  | 0,0  | 1,3  | 9,4  | 23,3  | 40,7  | 49,5  | 67,9  | 72,3  | 83,2  |
| COIMBRA        | 0,0  | 9,6  | 0,5  | 6,4  | 20,9  | 38,1  | 50,1  | 49,3  | 70,5  | 83,8  |
| CASTELO BRANCO | 0,0  | 11,7 | 36,0 | 45,4 | 66,6  | 78,5  | 78,5  | 79,4  | 85,5  | 86,7  |
| LEIRIA         | 11,8 | 15,0 | 28,5 | 43,5 | 58,9  | 69,7  | 76,4  | 85,8  | 98,2  | 92,9  |
| SANTARÉM       | 1,9  | 30,8 | 52,6 | 44,4 | 56,8  | 64,2  | 72,4  | 77,4  | 83,7  | 86,2  |
| PORTALEGRE     | 0,0  | 16,8 | 28,6 | 25,5 | 59,8  | 57,7  | 72,1  | 71,3  | 77,5  | 74,2  |
| LISBOA         | 0,0  | 10,5 | 28,9 | 24,8 | 83,6  | 94,9  | 99,7  | 101,5 | 103,2 | 100,4 |
| SETÚBAL        | 0,0  | 18,7 | 39,3 | 44,4 | 68,3  | 74,1  | 73,9  | 72,7  | 77,2  | 80,1  |
| ÉVORA          | 0,0  | 29,5 | 64,4 | 78,6 | 100,6 | 105,3 | 108,2 | 108,4 | 114,4 | 108,5 |
| BEJA           | 0,0  | 20,3 | 55,0 | 31,1 | 64,6  | 71,6  | 76,5  | 84,7  | 83,9  | 85,6  |
| FARO           | 0,0  | 0,3  | 7,2  | 35,8 | 71,7  | 79,9  | 82,3  | 85,8  | 89,8  | 92,0  |
| MADEIRA        | 18,7 | 86,7 | 90,8 | 92,3 | 95,1  | 95,6  | 95,5  | 99    | 96,9  | 94,2  |
| ACORES         | 0,0  | 0,0  | 8,2  | 49,9 | 63,8  | 71,9  | 87,7  | 92,3  | 93,8  | 92,8  |
| T O T A L      | 6,4  | 19,1 | 37,3 | 48,3 | 73,4  | 80,4  | 85,0  | 87,5  | 91,1  | 92,1  |

|                | 1990  | 1991  | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 |
|----------------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| VIANA          | 98,5  | 97,3  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| BRAGA          | 98,5  | 98,5  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| VILA REAL      | 89,1  | 86,0  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| BRAGANÇA       | 90,9  | 94,2  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| PORTO          | 96,4  | 94,8  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| AVEIRO         | 89,7  | 88,8  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| UISEU          | 90,6  | 99,5  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| GUARDA         | 80,9  | 76,6  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| COIMBRA        | 100,9 | 101,5 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| CASTELO BRANCO | 88,0  | 99,3  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| LEIRIA         | 90,0  | 92,9  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| SANTARÉM       | 86,0  | 95,4  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| PORTALEGRE     | 81,6  | 78,0  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| LISBOA         | 102,0 | 100,2 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| SETÚBAL        | 85,1  | 86,9  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| ÉVORA          | 103,6 | 110,7 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| BEJA           | 90,2  | 87,9  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| FARO           | 94,7  | 94,3  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| MADEIRA        | 100,4 | 100,6 |      |      |      |      |      |      |      |      |
| ACORES         | 99,7  | 96,6  |      |      |      |      |      |      |      |      |
| T O T A L      | 95,1  | 95,4  |      |      |      |      |      |      |      |      |

*Handwritten signature or mark*

# HIPOTIROIDISMO



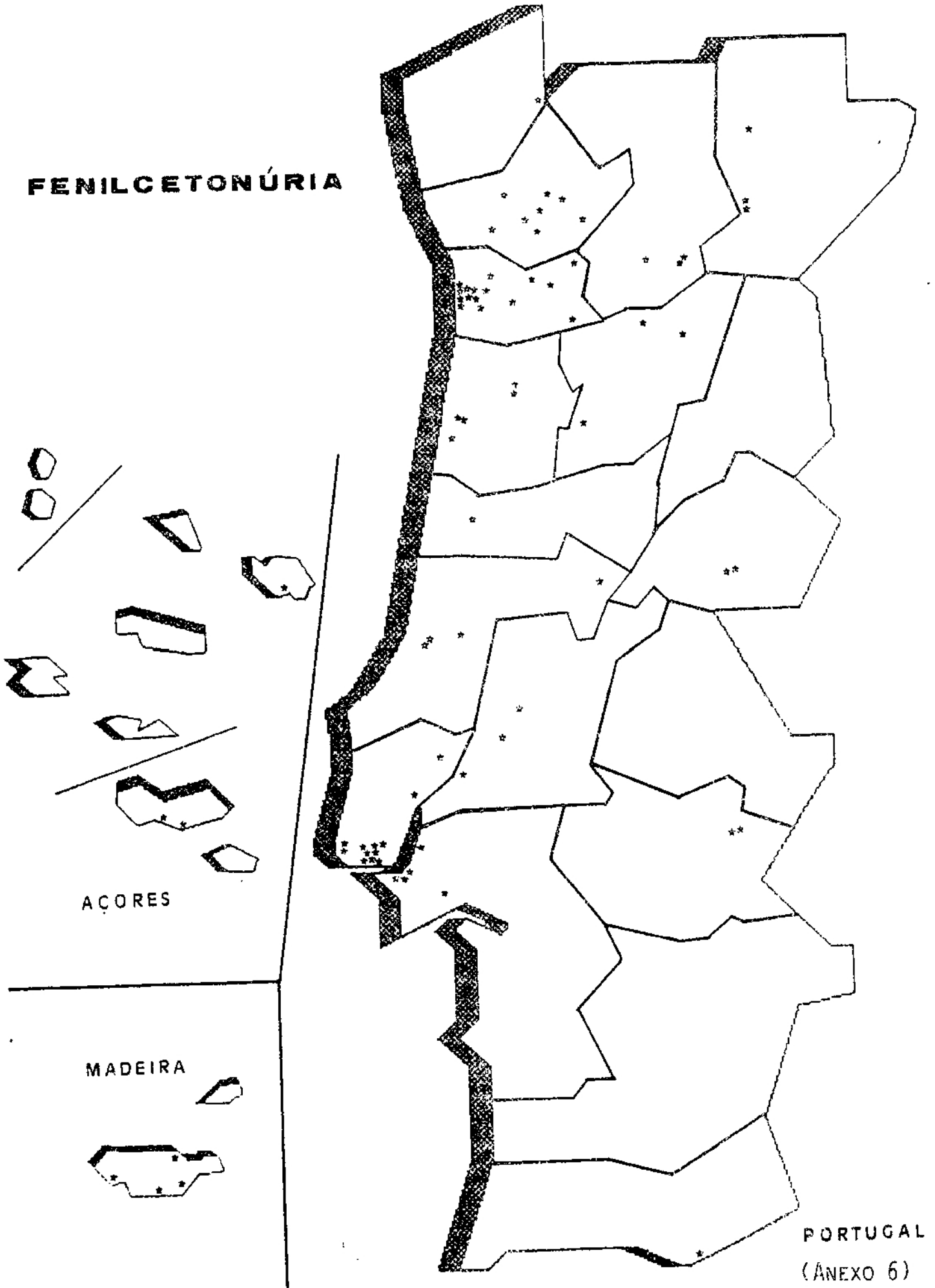
AÇORES

MADEIRA

PORTUGAL

(ANEXO 5)

# FENILCETONÚRIA



AÇORES

MADEIRA

PORTUGAL  
(ANEXO 6)

**CENTRO DE DIAGNÓSTICO  
PRÉ-NATAL**

## 1 - INTRODUÇÃO

## **1 - INTRODUÇÃO**

A crescente afluência de casais ao nosso Centro, se por um lado nos agrada pelo que representa de confiança na nossa equipa, traz-nos por outro lado uma série de preocupações, básicamente relacionadas com a cada vez mais próxima falta de capacidade de resposta.

No ano de 1992 fizemos um grande esforço de reinstalação e reequipamento do laboratório de citogenética, bem como da melhoria das condições de trabalho na consulta.

Em 93 a sala de espera dos doentes, o gabinete de obstetria e a sala de ecografia e colheitas de produtos fetais vão ser transferidas para novas e melhores instalações, o que contribuirá lógicamente para melhorar todo o funcionamento do Centro.

A equipa técnica foi também aumentada, contando actualmente com mais 2 médicos na consulta e uma enfermeira na sala de trabalho.

O atendimento dos doentes é agora feito por 4 médicos na consulta de genética, ( sendo 1 do Centro Hospitalar de Gaia), 2 obstetras e 2 ecografistas do Centro Hospitalar de Gaia.

A Unidade de Citogenética, com novas instalações e novo equipamento melhorou também as suas possibilidades de resposta, que se completam com a colaboração dos Laboratórios de Genética Molecular, Enzimologia e Biologia Clínica.

A multidisciplinaridade deste tipo de diagnóstico é hoje um princípio claramente estabelecido. Geneticistas, Pediatras, Obstetras, Ecografistas, Bioquímicos, Citogeneticistas, técnicos de Genética Molecular, Psicólogos, etc. são indispensáveis para o bom funcionamento de qualquer Centro que se dedique ao diagnóstico pré-natal.

Na prática, e sem o apoio de várias Unidades ou Serviços de Saúde, não é possível criar uma verdadeira equipa, e mesmo contando com esta possibilidade, são precisos vários anos para a diferenciação técnico-profissional dos elementos que a compõem.

É essa a grande lição e o grande capital do nosso Centro: Bom espírito de colaboração, investimento contínuo na formação técnico profissional e protocolo de cooperação entre Unidades de Saúde de actividade complementar.

## **2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL**

## 2 - ACTIVIDADE ASSISTENCIAL

### 2.1 - Consultas

Durante o ano de 1992 efectuaram-se 962 consultas, o que representa um aumento de 22% em relação ao ano anterior.

A Unidade de Consultas, contou a partir do mês Junho, com a participação da Dr<sup>a</sup> Ana Fortuna e do Dr. Jorge Marques.

### 2.2. - Amniocenteses

Realizaram-se 778 amniocenteses sendo 34 executadas pela técnica de amniofiltração (entre a 10<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana).

O aumento constante da procura está bem expresso no quadro seguinte (Fig. 1).

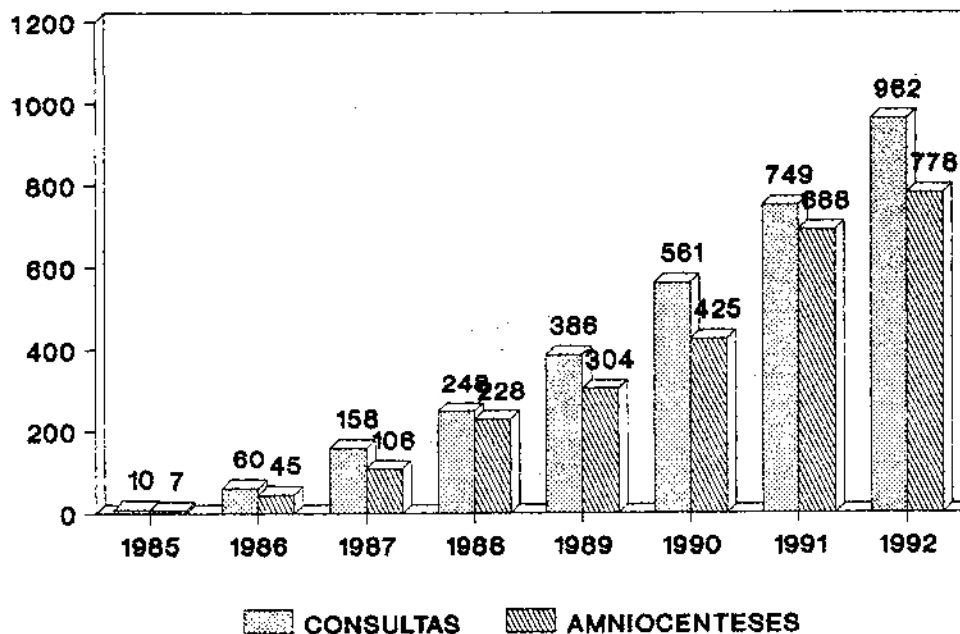


Fig. 1

As indicações para a colheita de líquido amniótico foram as seguintes:

|  |     |
|--|-----|
| - Idade materna avançada -----   | 610 |
| - Ansiedade materna-----   | 64  |
| - Defeitos do tubo neural ou outros associados<br>a aumento de alfa-feto-proteína----- | 11  |
| - Antecedentes de anomalias cromossómicas -----  | 24  |
| - Pais portadores de anomalias cromossómicas -----                                     | 14  |
| - Doenças metabólicas -----  | 5   |
| - Doenças ligadas ao cromossoma X-----   | 7   |
| - Anomalias ecográficas e/ou gravidez de evolução anormal -----                        | 43  |

Como habitualmente, e para lá da indicação específica da amniocentese, procedeu-se sempre ao doseamento da alfa-feto-proteína no líquido amniótico colhido.

#### Resultados obtidos:

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Amniocentese normais ----- | 752 |
| Amniocentese anormais----- | 26  |

As anomalias encontradas foram as seguintes:

|  |   |
|--|---|
| Síndrome de Down (3X21) -----                | 9 |
| Síndrome de Patau (3X13)-----                | 2 |
| Síndrome de Edwards (3X18)(*) -----          | 5 |
| Triploidia-----                              | 1 |
| Cromossomopatias sexuais-----                | 2 |
| Outras cromossomopatias -----                | 1 |
| Distrofia Muscular de Duchenne-----          | 1 |
| Doença de Zellweger -----                    | 1 |
| Hiperplasia Congénita das Suprarrenais ----- | 1 |
| Alfa-feto-proteína aumentada-----            | 2 |
| Fibrose Quística do Pâncreas(**)-----        | 1 |

Foi feita a interrupção da gravidez em todos os casos afectados, com excepção dos dois casos de cromossomopatias sexuais (47,XXY e 47XYY) e do caso de Hiperplasia Congénita das Suprarrenais.

---

(\*) 1 destes casos está também mencionado na colheita de vilosidades coriônicas.

(\*\*) Exames laboratoriais feitos no Instituto Ricardo Jorge, Lisboa.

Há a referir 19 abortos imputáveis á técnica, sendo 3 referentes às amniofiltrações e 16 aos restantes tipos de amniocentese: ultraprecoces e precoces.

Considerando o total das amniocenteses, a percentagem de abortos imputáveis à técnica foi de 2,4%.

Em relação às amniofiltrações, este valor foi de 8,8%.

Além das amostras colhidas no Instituto de Genética, foram ainda processadas 47 amostras de líquido amniótico provenientes de outros Serviços.

|  |    |
|--|----|
| - Hospital de Stº António (Porto) -----      | 28 |
| - Maternidade Bissaya Barreto (Coimbra)----- | 5  |
| - Maternidade de Júlio Dinis (Porto) -----   | 6  |
| - Hospital de Stº Tirso -----                | 4  |
| - Hospital de Viseu-----                     | 1  |
| - Hospital de Chaves -----                   | 1  |
| - Centro Hospitalar de Gaia-----             | 2  |

As indicações para estas colheitas foram as seguintes:

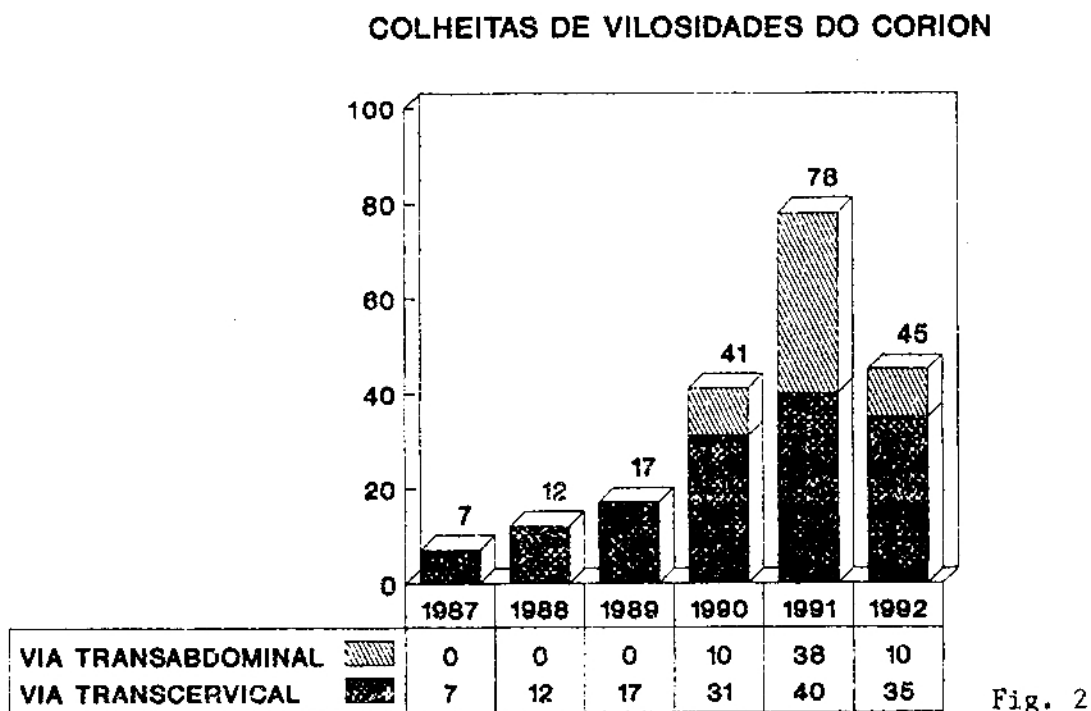
|  |    |
|--|----|
| - Idade materna avançada -----           | 7  |
| - Ansiedade materna-----                 | 4  |
| - Anomalias ecográficas -----            | 31 |
| - Antecedentes de cromossomopatias ----- | 3  |
| - Defeitos do tubo neural-----           | 1  |
| - Outros-----                            | 1  |

Resultados anormais detectados:

|                            |   |
|----------------------------|---|
| - Síndrome de Down-----    | 2 |
| - Síndrome de Patau-----   | 1 |
| - Síndrome de Edwards----- | 4 |
| - Síndrome de Turner-----  | 1 |

### 2.3 - Biópsias do córion

Foram efectuadas durante o ano 45 biópsias do córion, sendo 35 por via transcervical e 10 por via transabdominal (Fig. 2).



As indicações para estas colheitas foram as seguintes:

- Idade materna avançada -----34
- Antecedentes de anomalias cromossómicas -----3
- Doenças metabólicas -----5
- Anomalias ecográficas -----3

Resultados anormais:

- Síndrome de Down -----2
- Síndrome de Edwards -----1
- Leucínose (\*) -----1

(\*) Exames laboratoriais feitos no Hôpital Debrouso, Lyon, França.

Foi feita interrupção voluntária da gravidez em todos os casos de anomalias encontrados.

Há a referir 5 abortos imputáveis à técnica, ou seja, ocorridos dentro de duas semanas após a colheita, o que representa uma frequência de 11,1%. O número de colheitas de liquido amniótico e vilosidades coriônicas efectuado desde 1985 no C.D.P.N. está sumarizado na Fig. 3.

### Nº DE AMOSTRAS DE LIQUIDOS AMNIOTICOS E VILOSIDADES CORIONICAS 1985 A 1992

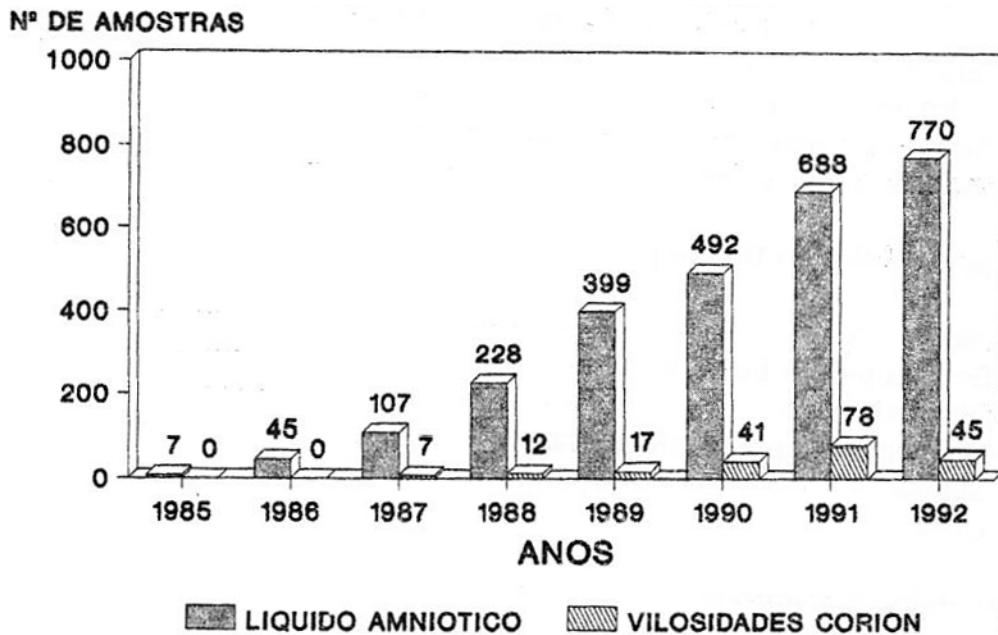


Fig. 3

#### 2.4 - Funiculocenteses

Foram executadas 11 funiculocenteses durante este ano, tendo como principal indicação a necessidade dum cariótipo rápido em casos de fetos malformados.

Em 3 casos o sangue colhido era materno e não fetal, e em 4 não se obteve crescimento, possivelmente por o sangue colhido ser insuficiente.

Nos restantes casos não foram encontradas alterações cromossómicas.

Foram ainda processadas 16 amostras de sangue fetal colhidas no Hospital de Stº António por funiculocentese.

## 2.5 - Exames ecográficos

Foram efectuados 2 083 exames ecográficos, sendo 1 251 feitos no C. Hospitalar de Gaia (nível III) e 832 no Instituto de Genética (nível I e II).

Foram encontradas as seguintes anomalias:

### Sistema Nervoso Central:

|   |   |
|---|---|
| - Holoprosencefalia-----  | 2 |
| - Anencefalia-----  | 3 |
| - Síndrome de Arnold-Chiari-----                                | 1 |
| - Hidrocefalia com espinha bifida e hipoplasia do cerebelo----- | 1 |
| - Hidrocefalia com ectasia piélica bilateral-----               | 2 |
| - Quistos do plexo coroideu e lábio leporino-----               | 1 |
| - Quistos do plexo coroideu-----                                | 1 |

### Aparelho Génito Urinário:

|   |   |
|---|---|
| - Hidronefrose-----                       | 3 |
| - Ectasia piélica bilateral-----          | 2 |
| - Displasia renal-----                    | 1 |
| - Doença renal poliquística infantil----- | 1 |
| - Síndrome das valvas posteriores-----    | 1 |
| - Quisto ovárico-----                     | 1 |

### Aparelho respiratório:

|                           |   |
|---------------------------|---|
| - Sequestro pulmonar----- | 1 |
|---------------------------|---|

### Síndromas Polimalformativos:

|  |   |
|--|---|
| - Síndrome de Meckel-Gruber-----   | 1 |
| - Quistos do plexo coroideu, mão em garra, pés botos e malformação cardíaca-----   | 1 |
| - Transposição dos grandes vasos, onfalocelo, mãos em garra e pés botos-----   | 1 |
| - Hidrocefalia, ausência de estômago, encurtamento do braço, hérnia diafragmática, hipoplasia pulmomar e malformação cardíaca----- | 1 |

**Diversos:**

|   |    |
|---|----|
| - Acondroplasia hereditária -----                 | 1  |
| - Hidropsis fetal não imune -----                 | 1  |
| - Displasia óssea (encurtamento dos membros)----- | 1  |
| - Higroma quístico-----                           | 1  |
| - Ascite fetal -----                              | 1  |
| - Dacriocistocelo-----                            | 1  |
| <br>  |    |
| Total de malformações diagnosticadas -----        | 31 |



### **3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO**

### **3 - DIVULGAÇÃO E ENSINO**

Durante o ano de 1992 estagiaram na Consulta de Obstetria do Centro de Diagnóstico Pré-Natal os seguintes médicos:

- Dr<sup>a</sup> Helena Carreira - Assistente Hospitalar do H. Distrital de St<sup>o</sup> Tirso.
- Dr. José Torres - Interno de Obstetria/Ginecologia do H. Distrital de Aveiro
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> da Graça Ramalho - Assistente Hospitalar do S. de Obstetria do C. H. Gaia.
- Dr<sup>a</sup> Margarida Mesquita - Assistente Hospitalar do S. de Obstetria do C. H. Gaia.
- Dr<sup>a</sup> Elisa Paredes - Interna de Obstetria/Ginecologia do C. H. Gaia.
- Dr<sup>a</sup> Ana Maria Duarte - Interna de Obstetria/Ginecologia do C. H. Gaia.
- Dr<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Elisa Sousa - Interna do S. de Obstetria do C. H. Gaia.
- Teresa Paula T. Silva - Interna Complementar de Obstetria/Ginecologia do H. de Famalicão.
- Dr<sup>a</sup> Cristina Silva Costa - Interna Complementar de Obstetria/Ginecologia do H. de Viseu.

Estagiou ainda a Dr<sup>a</sup> Teresa Cós, Especialista da Unidade de Diagnóstico Pré-Natal, da Universidade da Catalunha (Instituto Dexeus), a fim de tomar conhecimento da nova técnica de Amniotiltração desenvolvida nesta Consulta.

Na Consulta de Genética estagiaram os seguintes médicos da Maternidade Júlio Dinis:

- Dr<sup>as</sup> Delfina Pinto Leite, Isabel Loreto Lira, M<sup>a</sup> da Graça Amorim, M<sup>a</sup> Adelaide Palhau e Dr<sup>a</sup> Helena Dias.

#### **Palestras efectuadas:**

- "No "V Congreso Nacional de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal"  
Marbella, 12 e 13 de Junho.

**"Amniofiltrações com controle térmico, no 1º trimestre da gravidez. Primeiros casos".**

Drs. T. Delgado, S. Gomes, M.L. Fonseca Silva, M. Pinto, N. Oliva Teles, M.R. Pinto Leite.

**"Amniofiltração no 1º trimestre da gravidez: Análise citogenética das células fetais".**

Drs. M.L. Fonseca Silva, M. Pinto, N. Oliva Teles, M.R. Pinto Leite, T. Delgado e S. Gomes.

**"Erros em Diagnóstico Pré-Natal - experiência de 2.200 líquidos amnióticos e 165 biópsias do córion".**

Drs. N. Oliva Teles, M. Pinto, M.L. Fonseca Silva, M.R. Pinto Leite, T. Delgado e S. Gomes.

- Na "Normédica 92 - Fórum de Saúde do Norte"

Porto, 16 a 20 de Setembro

**"O Centro de Diagnóstico Pré-Natal"**

Drs. Maximina Pinto, Tiago Delgado e Serafim Gomes

- Por iniciativa e com organização dos Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes, realizaram-se no Porto em 9 e 10 de Outubro as "II Jornadas Internacionais de Diagnóstico Pré-Natal", tendo o Centro de Diagnóstico Pré-Natal colaborado com os seguintes trabalhos:

- **"Indicações e Fiabilidade do Diagnóstico Pré-Natal"**

Drª Maximina Pinto

- **"Amniocentese Genética"**

Dr. Tiago Delgado

- **"Biópsias do Córion"**

Dr. Serafim F. Gomes

- **"Diagnóstico Pré-Natal Citogenético - casuística dos erros encontrados na análise de 2 200 líquidos amnióticos e 165 biópsias do córion"**

Oliva Teles, N., Pinto, M., Fonseca e Silva, M.L., Pinto Leite, M.R., Gomes, S., Delgado, T.

- **"Amniofiltração no 1º trimestre de gravidez - estudo citogenético dos primeiros 33 casos"**.  
M.L. Fonseca e Silva, M. Pinto, N. Oliva Teles, M.R. Pinto Leite, T. Delgado, S. Gomes.
- **"D.P.N. Molecular de Distrofia Muscular de Duchenne: Os primeiros casos feitos em Portugal"**.  
Rosário Santos
- **"Diagnóstico Pré-Natal - análise citogenética de líquido amniótico"**.  
Poster apresentado por: Drs. M.L. Fonseca Silva, N. Oliva Teles, M.R. Pinto Leite, T. Delgado, S. Gomes , M. Pinto.
- No **"Curso Pós-graduado de Ecografia Intervencionada"**.  
Maternidade Alfredo da Costa, Lisboa, 10 a 12 de Dezembro  
**"Amniofiltração"**  
Dr. Tiago Delgado  
**"Biópsias do córion"**  
Dr. Serafim Gomes
- No **"VI Curso de Introdução à Ecografia Obstétrica"**  
Faculdade de Medicina, Porto, 23 a 26 de Novembro  
**"Técnicas Ecográficas"**  
**"Técnicas invasivas - biópsia coriônica e amniocentese precoce"**  
Drs. Tiago Delgado e Serafim Gomes
- Nas **"Jornadas Transmontanas de Obstetria e Ginecologia"**  
Vila Real, 20 de Novembro  
Mesa redonda sobre o tema **"Aconselhamento Genético e Diagnóstico Pré-Natal"**, moderada pela Drª Maximina Pinto.
- No **"Curso de Saúde Materna e Planeamento Familiar"**  
Administração Regional de Saúde, Porto, 26 de Outubro e 2 de Dezembro.  
**"Diagnóstico Pré-Natal"**  
Drª Maximina Pinto
- Na **"IV Reunião de Pediatria"**  
Hospital Maria Pia, Porto, 15 a 17 de Junho  
**"Diagnóstico Pré-Natal Citogenético"**  
Drª Maximina Pinto

- Nas "Sessões de Ecografia"  
Casa do Médico, Porto, 2 de Abril  
**"Marcadores Bioquímicos de Cromossomopatias"**  
Drª Maximina Pinto
  
- Nos "X Temas de Medicina"  
Hospital de Stº António, Porto, 22 de Março  
**"Diagnóstico Pré-Natal"**  
Dra. Maximina Pinto

## 4 - CONCLUSÕES

#### 4 - CONCLUSÕES

Procedendo-se como habitualmente ao balanço da actividade do Centro desde 1985 até ao fim do ano em curso encontramos os seguintes valores:

|  |       |           |
|--|-------|-----------|
| Consultas -----                              | 3.134 |           |
| Amniocenteses -----                          | 2.566 |           |
| Normais -----                                | 2.487 |           |
| Revelando anomalias -----                    | 79    |           |
| Biópsias do córion -----                     | 200   |           |
| Normais -----                                | 178   |           |
| Revelando anomalias -----                    | 14    |           |
| Sem resultado -----                          | 8     |           |
| Abortos imputáveis à amniocentese -----      | 41    | ---- 1,6% |
| Abortos imputáveis à biópsia do córion ----- | 13    | ---- 6,5% |
| Ecografias -----                             | 6.699 |           |
| Anomalias reveladas -----                    | 315   |           |
| Funiculocenteses -----                       | 15    |           |

A percentagem de interrupções voluntárias da gravidez em relação ao número total de colheitas de líquido amniótico e vilosidades coriônicas foi este ano de 3,3% mantendo sensivelmente os valores dos anos anteriores.

Verificou-se este ano um aumento de frequência dos abortos imputáveis à amniocentese, o que aparentemente se justifica pela introdução da técnica de amniofiltração.

Trata-se duma técnica mais precoce, efectuada no primeiro trimestre de gestação, e que se admite dever apresentar uma taxa de risco superior à das amniocenteses precoces e ultraprecoces.

Os números não são ainda suficientes para podermos tirar conclusões definitivas.

O número de biópsias do córion efectuadas diminuiu durante o ano em curso, uma vez que esta técnica foi parcialmente substituída pela amniofiltração.

Os números globais de abortos imputáveis às técnicas encontram-se dentro dos limites internacionalmente considerados aceitáveis.

A leitura dos números publicados diz-nos que a actividade do Centro de Diagnóstico Pré-Natal continua progressivamente a desenvolver-se procurando dar resposta pronta e eficaz, especialmente às solicitações das Regiões Norte e Centro do País, às quais se encontra mais ligado pelas suas responsabilidades assistenciais.

Considerando como pertencendo a essas regiões os distritos de Viana, Braga, Vila Real, Bragança, Porto, Aveiro, Viseu e Guarda, é aí previsível a ocorrência de cerca de 50.000 gestações por ano, das quais 8% serão gestações de risco com indicação de diagnóstico pré-natal.

Uma cobertura total destas regiões implicaria portanto a efectivação de cerca de 4.000 consultas de diagnóstico pré-natal por ano, quando a verdade é que no nosso Centro "só" se efectuaram 962.

Que aconteceu então às outras cerca de 3.000 gestações de risco ?

Algumas terão tido acesso a outras consultas de diagnóstico pré-natal, mas na sua esmagadora maioria não devem ter beneficiado de qualquer tipo de diagnóstico ou aconselhamento genético.

Assim, cerca de 3 a 5% levaram a termo o nascimento de crianças com anomalias genéticas graves, e um número indeterminado de gestações foi interrompido por abortos indiscriminados e quase sempre injustificados.

Se é consolador verificar que a nossa taxa de cobertura continua progressivamente a aumentar (Fig. 4), não nos podemos esquecer que só com a abertura de mais consultas e mais centros vocacionados para este tipo de diagnóstico, será possível nos próximos anos dar uma solução correcta a este problema.

### TAXA DE COBERTURA DOS CASAIS DE RISCO REGIÕES NORTE E CENTRO

TAXA DE COBERTURA

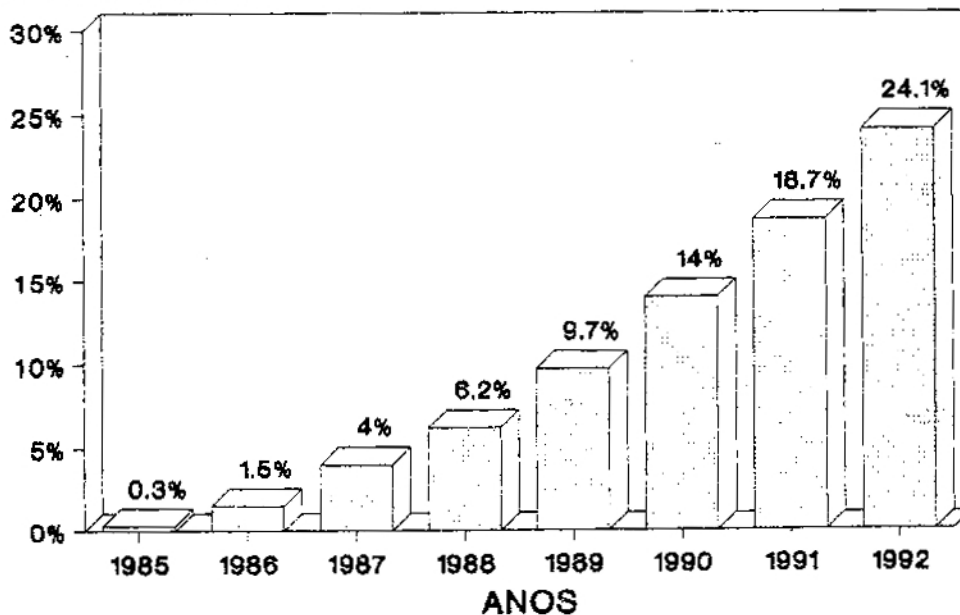


Fig. 4

Continuamos a apostar decididamente neste caminho, na convicção de que, quando o Serviço de Coimbra puder alargar a sua área de cobertura, e o de Vila Real der os os seus primeiros passos, a assistência, em termos de diagnóstico pré-natal vai melhorar significativamente nestas regiões do País.

R. Vaz Osório  
Maximina Pinto



**UNIDADE DE REPRODUÇÃO  
MÈDICAMENTE ASSISTIDA**

## **UNIDADE DE REPRODUÇÃO MÈDICAMENTE ASSISTIDA**

### **INTRODUÇÃO**

A Unidade de Reprodução Mèdicamente Assistida nasceu dum protocolo assinado em Novembro de 91 entre o Instituto de Genética Médica e o Centro Hospitalar de Gaia, tendo os resultados preliminares sido já publicados no relatório de 1991.

Dado porém que 1992 é na realidade o primeiro ano de actividade desta Unidade e que o período de trabalho referente a 1991 não permite qualquer avaliação estatística significativa, os dados publicados neste relatório referem-se a todo o período que vai do início das actividades até ao final de 1992.

Durante este período e na referida Unidade foram efectuadas técnicas de Fecundação "in vitro" (FIV) e de Inseminação Artificial Homóloga.

### **Metodologia**

A estimulação ovárica controlada foi realizada com os agonistas de LHRH e HMG, utilizando-se ciclos curtos nas mulheres com mais de 35 anos ou com valores elevados de FSH, e ciclos longos nas restantes situações.

Foi sempre feita a monitorização ecográfica e hormonal (estradiol rápido).

A punção folicular ecoguiada foi feita por via vaginal e sempre sob anestesia geral, por se considerar não existirem ainda condições de trabalho para utilização de anestesia local por bloqueio paracervical.

Os embriões obtidos foram transferidos normalmente até um máximo de três, e nalguns casos pontuais até quatro.

As colheitas de ovocitos são programadas para 34 a 36 horas após a administração de HCG. A data de administração bem como a concentração da hormona dependem do número e diâmetro dos foliculos, bem como do nível sérico do estradiol.

Os ovocitos aspirados são incubados em meio B2 após classificação em maduros, não maduros e atresicos.

O espermatozóide é sujeito a lavagens, centrifugações e posteriormente a migrações ascendentes no mesmo meio, com 10% de soro materno homólogo.

A inseminação é feita com 80 a 100.000 espermatozóides por ml de meio, 3 a 6 horas após a colheita dos ovocitos.

A ocorrência da fecundação é confirmada pela presença de 2 pronúcleos cerca de 17 - 20 horas após a inseminação.

Os embriões são observados 40 a 48 horas após a inseminação, sendo classificados consoante o número de blastómeros apresentados e a regularidade da clivagem.

A transferência dos embriões é realizada 44 a 48 horas após a inseminação, em 20 µl de meio B2 com 75% de soro materno homólogo.

**Resultados:**

**Fecundação "In Vitro"**

|                   | Ciclos | Punções | Punções Positivas | Transf. <sup>s</sup> | Gestações |
|-------------------|--------|---------|-------------------|----------------------|-----------|
| Ciclos            | 62     |         |                   |                      |           |
| Punções           | 90,3%  | 56      |                   |                      |           |
| Punções positivas | 88,7%  | 98,2%   | 55                |                      |           |
| Transferências    | 69,3%  | 76,7%   | 81,1%             | 43                   |           |
| Gestações         | 12,9%  | 14,2%   | 14,5%             | 18,6%                | 8         |

Fig. 1

As 56 punções efectuadas foram processadas no laboratório com os seguintes resultados:

|                           |      |
|---------------------------|------|
| Ovocitos colhidos         | 289  |
| Ovocitos fecundáveis      | 260  |
| Taxa de fecundação obtida | 57%  |
| Taxa de triploidia        | 5,2% |
| Taxa de clivagem          | 64%  |
| Embriões transferidos     | 103  |
| Embriões implantados      | 10   |
| Taxa de implantação       | 9,7% |

Evolução das oito gestações acima referidas:

|                      |   |                            |
|----------------------|---|----------------------------|
| Partos               | - | 2 (recém-nascidos hígidos) |
| Gestações evolutivas | - | 4 (sendo 2 gemelares)      |
| Abortos              | - | 2                          |

No total foram tratados 36 casais, tendo-se efectuado transferência de embriões em 33.

Ocorreu gestação em 24,2% dos casos.

O excedente do número de transferências sobre o número de casais corresponde a repetições de transferência no mesmo casal.

As indicações para a FIV encontram-se resumidas no quadro seguinte:

|                        |    | %    |
|------------------------|----|------|
| Factor mecânico        | 44 | 78,5 |
| Anovulação persistente | 2  | 3,5  |
| Factor masculino       | 4  | 7,1  |
| Causa idiopática       | 6  | 10,7 |

Fig. 2

Verifica-se que o factor mecânico, constitui na sua grande maioria o elemento base que leva os casais a recorrerem a este tipo de reprodução assistida.

A idade média das mulheres que fizeram a fertilização "in Vitro" foi de 31,4 anos com a seguinte frequência por nível etário:(Fig. 3)

## FIV - Idade da Mulher

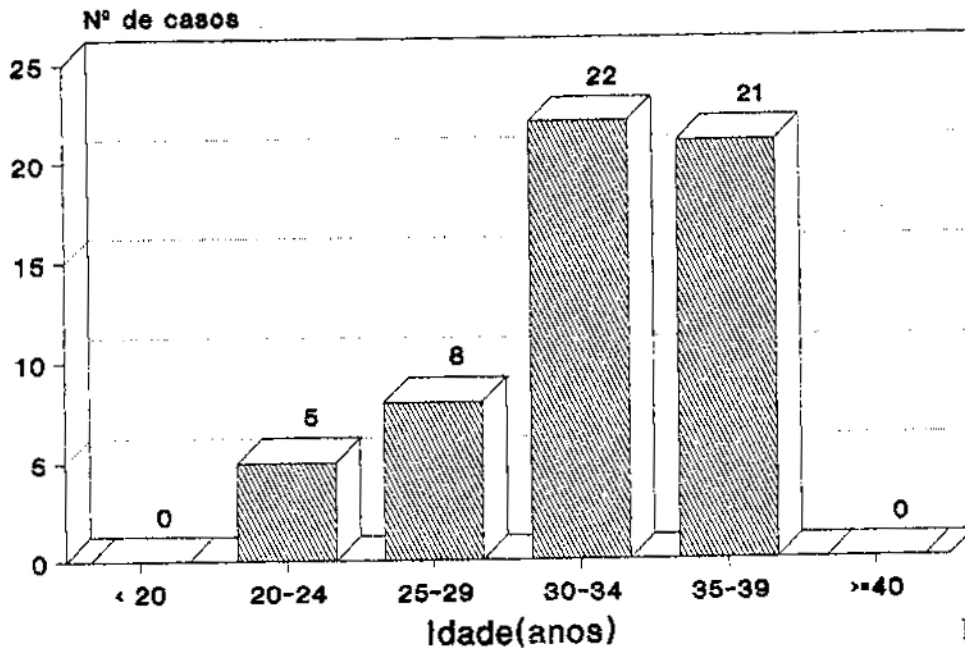


Fig. 3

A duração média da esterilidade nos casais que procuraram a consulta era de 6,8 anos, oscilando entre os limites de menos de 5 e mais de 14 (Fig. 4).

## Duração da Esterilidade

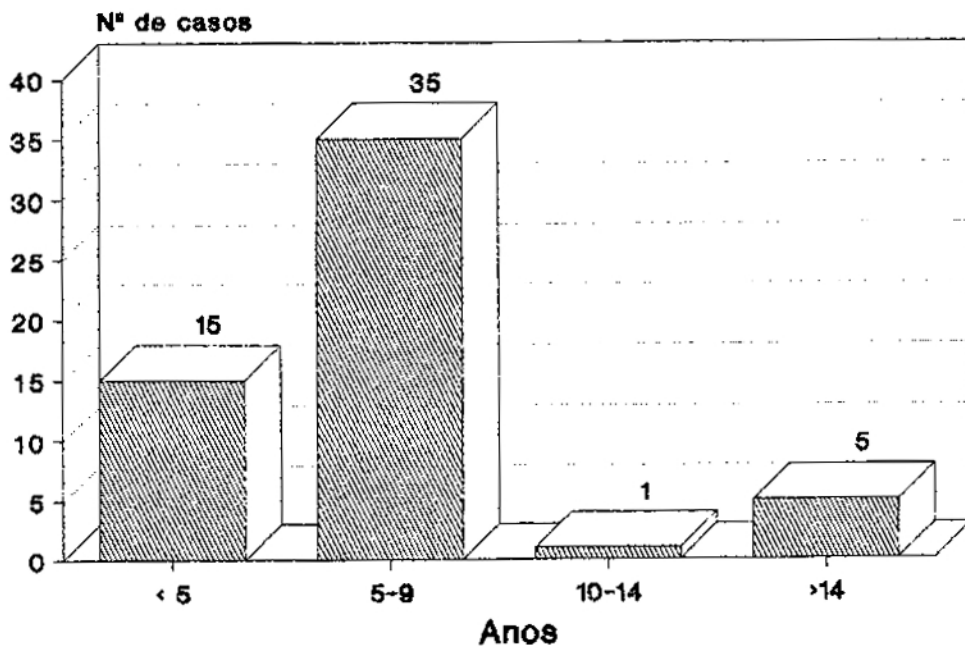


Fig. 4

**Inseminações artificiais:**

Foram efectuadas 39 inseminações artificiais, estando os resultados expressos no quadro seguinte:

**Inseminações Artificiais Homólogas**

| Nº | Gestações | Abortos | Gestações evolutivas | Partos |
|----|-----------|---------|----------------------|--------|
| 21 | 3 - 14,2% | 1       | 2                    | 0      |

Fig. 5

## **CONCLUSÕES**

Ao fim do primeiro ano de trabalho pensamos que os resultados apresentados são animadores e traduzem bem o esforço de toda a equipa que colabora nas técnicas de reprodução assistida.

As condições de trabalho, se bem que aceitáveis não são as que todos desejaríamos.

Dentro de poucos meses, e com a conclusão das novas instalações, esta Unidade passará já a dispôr de melhores condições: sala de trabalho privativa, quarto de repouso para a mulher, nova mesa operatória, laboratório mais espaçoso, etc.

Espera-se ainda poder introduzir as técnicas de criopreservação, com a conseqüente melhoria da rentabilização dos ciclos.

Apesar de todos estes condicionalismos, duas crianças já nascidas, quatro gestações em curso (sendo 2 gemelares) e 18,6% de gestações evolutivas em relação ao total de transferências efectuadas, parece-nos ser uma casuística muito boa e que nos dá boas razões para continuar com todo o entusiasmo a procurar desenvolver esta Unidade e a dar as melhores condições possíveis a toda a equipa que nela colabora.

