



---

# **Rastreio Neonatal Metabólico do Séc. XXI**

**Laura Vilarinho  
Unidade de Rastreio Neonatal,  
Departamento de Genética Humana INSA, Porto**



## **Programa Nacional de Diagnóstico Precoce**

**O rastreio neonatal é um Programa sistemático destinado a todos os recém-nascidos, tendo como objectivo evitar a evolução da patologia rastreada, através do diagnóstico pré-sintomático e da instituição precoce de terapia adequada**



## Início do Rastreio Neonatal

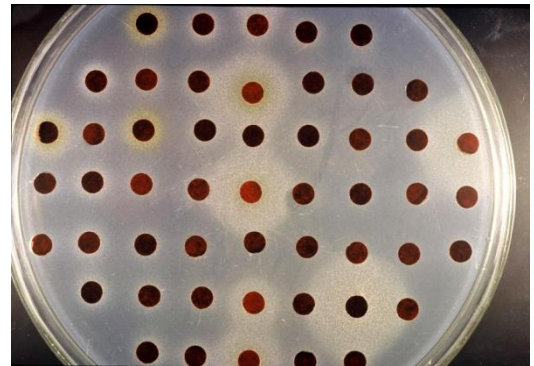
- **1961** - teve início com o médico bacteriologista **Robert Guthrie**, USA, que desenvolveu o primeiro método para determinação da Phe em amostras de sangue seco colhido sobre papel de filtro

ENVIAR PARA: INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA JACINTO DE MAGALHÃES  
PRAÇA PEDRO NUNES, 85 - 4050-456 PORTO TEL. 22 607 6300 / 22 607 6328

TSH	NORMAL	REPETIR
PKU	NORMAL	REPETIR

Filho de \_\_\_\_\_  
Endereço \_\_\_\_\_  
C. Postal \_\_\_\_\_  
Nascimento \_\_\_\_\_  
A. R. S. / Seg. Soc.  ADSE  SAMS   
Outros \_\_\_\_\_  
Sexo  M  F  Prematuro  Sim  Não   
Local da Colheita \_\_\_\_\_ Distrito \_\_\_\_\_  
N.º Beneficiário \_\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_

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





## Guthrie card


N.º	400
DATA	15 / 1 / 80
Vaz Caminha a, 30 - Esposende	
PESO AO NASCER	3,250kg
ARTIFICIAL	
PREMATURO?	Não
Marta	

N.º 400



# Programa Nacional do Diagnóstico Precoce

**DR 2ª série, nº 7 – 12/01/10 - Despacho n.º 752/2010**



O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce é um programa que tem por objetivo diagnosticar, nas primeiras semanas de vida, doenças que, uma vez identificadas.....

A cobertura do Programa, que teve o seu **início em 1979**, é hoje superior a 99 % dos recém -nascidos, sendo o seu sucesso indiscutível.

Importa, contudo, reformular o Programa, ajustando-o aos desafios do **Plano Nacional de Saúde** e dotando-o de uma estrutura de coordenação que assegure a sua sustentabilidade na próxima década.

**O Programa agora proposto pelo INSA, I. P.**, consolida de forma adequada os resultados muito positivos já alcançados neste domínio no nosso País e define com adequado rigor novos objetivos e uma estrutura de governação para os alcançar.



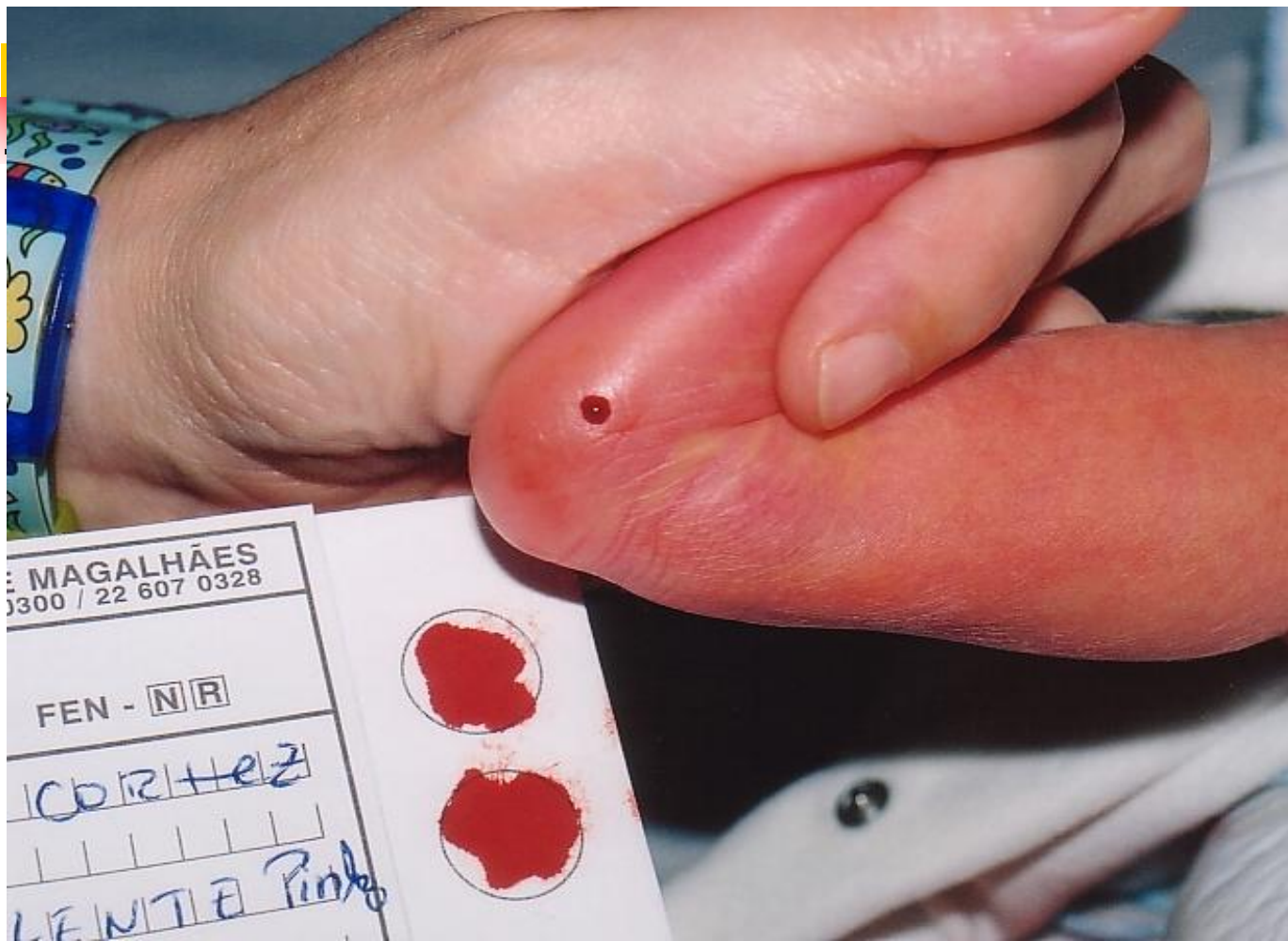
## Organização - PNDP

---

- Programa Nacional
- Não obrigatório
- Financiado pelo Ministério da Saúde (subsistemas de saúde)
- Envio das colheitas pelo correio
- Unidade de Rastreio Neonatal –DG, INSA – Laboratório Nacional de Rastreio
- Contacto direto com os pais / Centros de tratamento (casos positivos)
- Centros de Tratamento: **Porto** – C. Hospitalar do Porto, Hospital S. João, CHVN Gaia, **Coimbra** – H. Pediátrico de Coimbra, **Lisboa** – Hospital S. Maria, H. D. Estefânia, **Madeira** – C .Hospitalar do Funchal e **Açores** - Angra do Heroísmo e Ponta Delgada)

# Colheita

• 3º - 6º dia de vida



**World Health Organization**

**(Wilson and Jungner, 1968)**




# **Principles and Practice of Screening for Diseases in Industrialized Countries**

## **The Ten Principles of Neonatal Screening**



**World Health Organization guidelines were published in 1968, but are still applicable today**

- 1 - The condition should be an important health problem.
- 2 - There should be a treatment for the condition.
- 3 - Facilities for diagnosis and treatment should be available.
- 4 - There should be a latent stage of the disease.
- 5 - There should be a test or examination for the condition.
- 6 - The test should be acceptable to the population.
- 7 - The natural history of the disease should be adequately understood.
- 8 - There should be an agreed policy on whom to treat.
- 9 - The total cost of finding a case should be economically balanced in relation to medical expenditure as a whole.
- 10 - Case-finding should be a continuous process, not just a "once and for all" project.



## **A incorporação de uma determinada doença nos Programas de deteção neonatal deve cumprir diversos critérios, dos quais destacamos:**

---

- (i) existência de um marcador bioquímico económico, sensível, e específico sem “falsos negativos” e com o menor número possível de “falsos positivos”
- (ii) existência de possibilidades de tratamento eficaz para a doença que se deseja detetar, sendo a probabilidade de sucesso maior se o tratamento se iniciar no período pré-sintomático,
- (iii) frequência e relação custo/efetividade aceitável em termos de saúde pública.



# Fenilcetonúria (PKU)



# Hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo Congénito é a doença endócrina mais frequente no período neonatal associada a atraso mental, quando não diagnosticada e tratada precocemente.





## Programa Nacional de Diagnóstico Precoce

---

- 1979 – Fenilcetonúria
- 1981 – Hipotiroidismo Congénito
- 1986 – Hiperplasia congénita das supra-renais
- 1990 – Deficiência em Biotinidase
- 1992 – Fibrose Quística
- **2004 – Outras Doenças Hereditárias do Metabolismo**

# Custo-efetividade

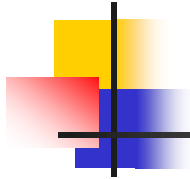
Laboratório 50.000 - 100.000 amostras/ano  
- Concentração por motivo de qualidade



## **Centralização de um elevado número de amostras num só laboratório possibilita:**

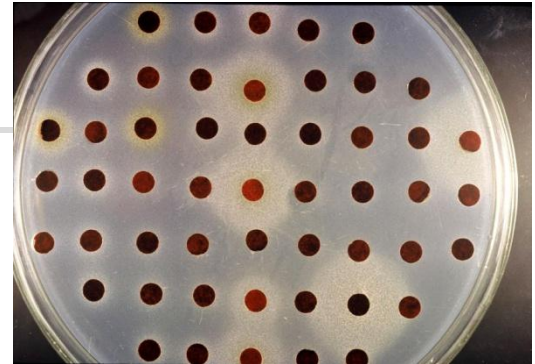
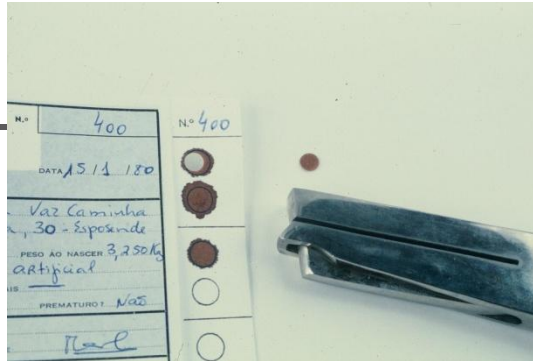
1. Melhor gestão dos recursos humanos, técnicos e económicos disponíveis
2. Automatização dos processos analíticos
3. Diminuição dos custos
4. Diminuição dos tempos de resposta
5. Facilita a introdução de novas tecnologias para o eventual rastreio de outras doenças

# O paradigma do rastreio neonatal



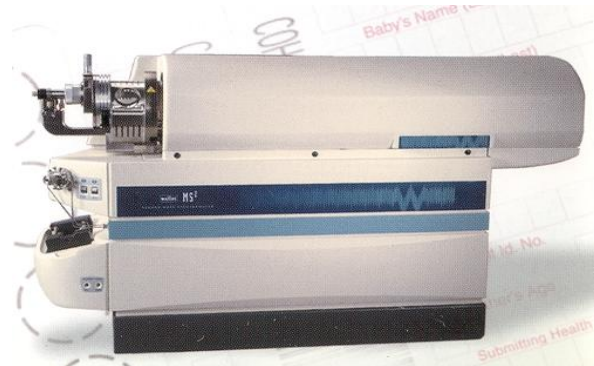
teste

Guthrie



é substituído

MS/MS





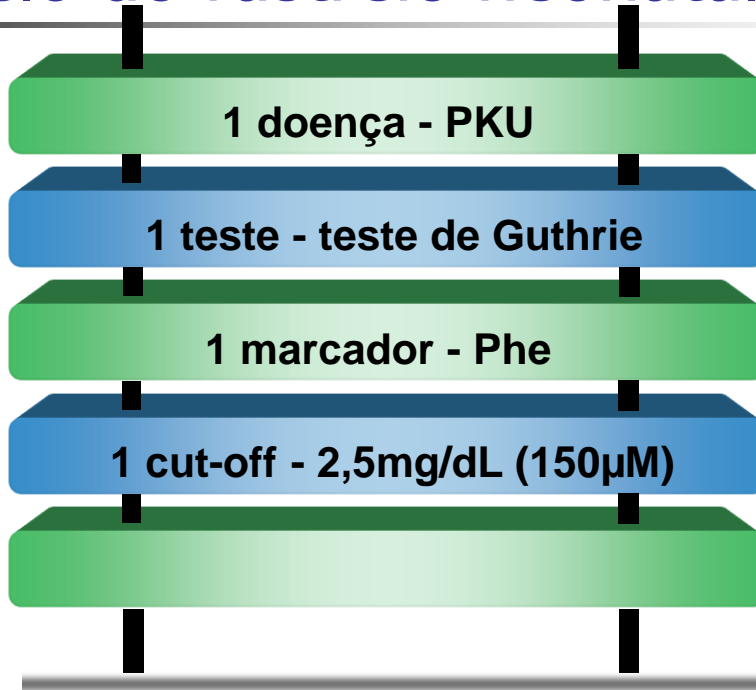
# Modelo do rastreio neonatal tradicional

**1 doença - PKU**

**1 teste - teste de Guthrie**

**1 marcador - Phe**

**1 cut-off - 2,5mg/dL (150 $\mu$ M)**



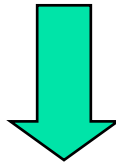




# Tandem - mass - MS/MS

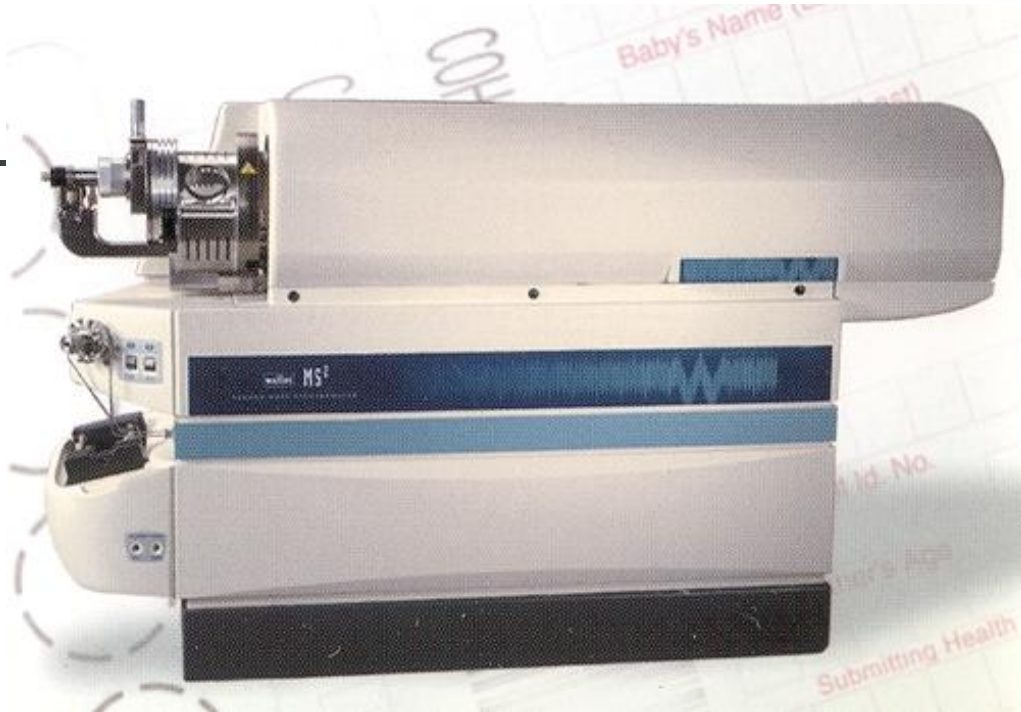


UMA ANÁLISE – VÁRIAS DOENÇAS



Permite a deteção de mais de 30 doenças  
numa única análise

# MS/MS



**Todo este processamento permite identificar e quantificar um grande número de moléculas presentes em misturas complexas, evitando o recurso aos métodos cromatográficos tradicionais que são geralmente extremamente morosos.**



## Patologias a rastrear


---


- **Primeira fase** – Patologias mais prevalentes e com tratamentos específicos que contribuem para a diminuição da mortalidade infantil ou morbidade e que melhoram a qualidade de vida dos doentes e dos seus familiares (PKU; HC)
- **Segunda fase** – Alargamento do Programa a outras patologias com menor incidência e/ou cujo tratamento é mais complexo ou mais dispendioso (ex: doenças hereditárias do metabolismo; fibrose quística)



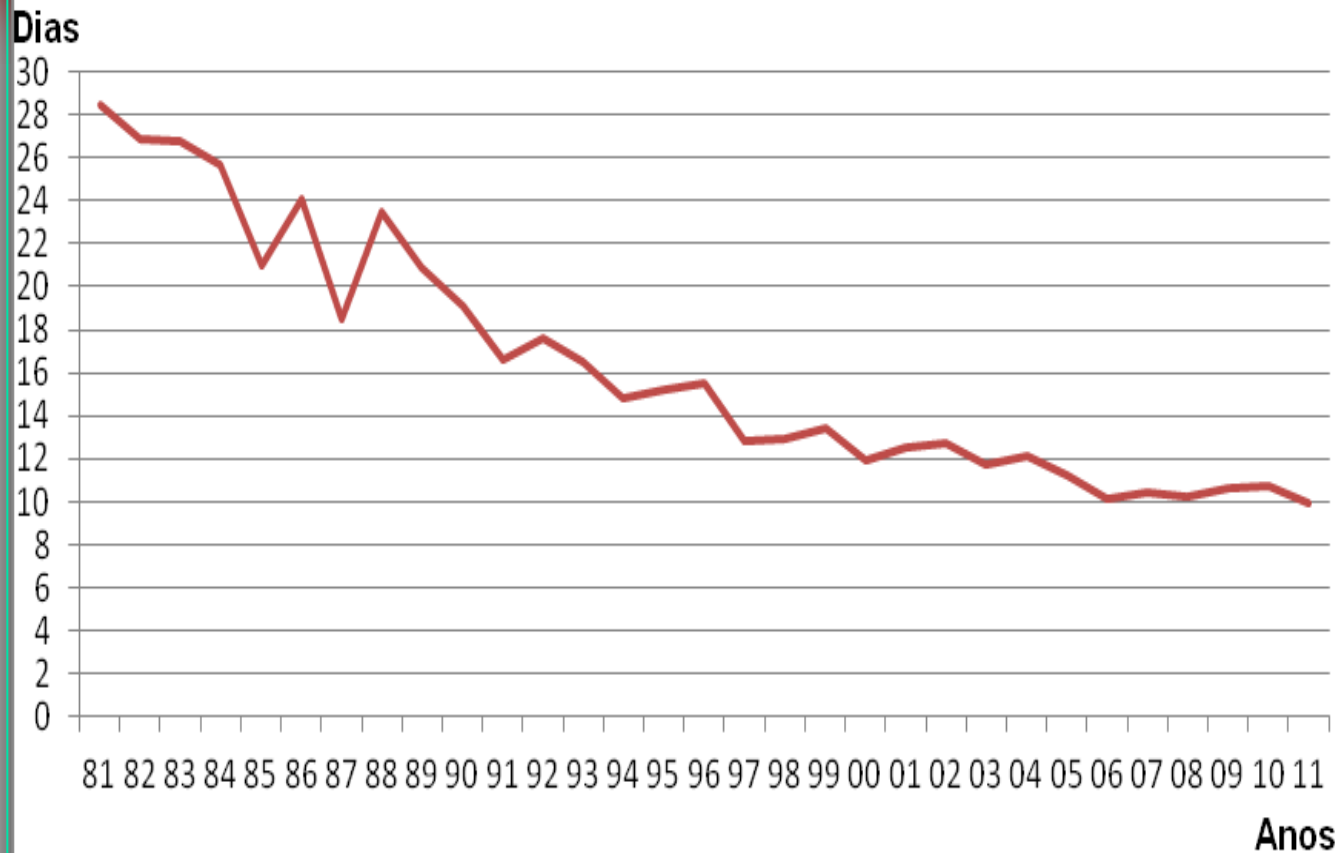
## Após o rastreio estar firmemente implantado no país a nível nacional

### Melhoria dos aspectos técnicos e assistência do Programa

- 
- Encurtar o tempo médio de início de tratamento
  - Alargar a gama de alimentos disponíveis / fármacos usados no tratamento
  - Programas de formação para profissionais de Saúde



## Média de início de tratamento





## **Doenças Hereditárias do Metabolismo integradas no PNDP**

- Aminoacidopatias
- Acidurias Orgânicas
- Doenças da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos

**O rastreio do Hipotiroidismo congênito continua a efetuar-se pelo método tradicional (imunofluorescência).**

**MS/MS não tem possibilidade de rastrear todas as DHM**



# Novas patologias rastreadas

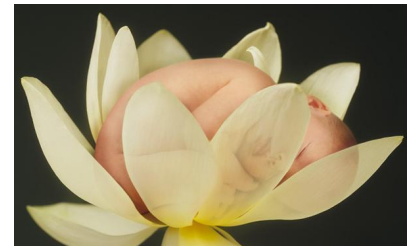
- **Aminoacidopatias** – Leucinose (MSUD), Tirosinemias tipo I, II, III, Citrulinemia, Hiperargininemia, Acidúria Argininosuccínica, Hipermetioninemia (def. MAT), Homocistinúria clássica
- **Doenças da beta-oxidação mitocondrial dos ácidos gordos** – Def. de SCHAD, MCAD, LCHAD, VLCAD, CPT I, CPT II, MADD e Défice primário de carnitina
- **Acidúrias orgânicas** – Acidúrias: propiônica, metilmalônica, isovalérica, 3-hidroxi-3-metilglutárica, glutárica tipo I, malônica e 3-metilcrotonilglicinúria



# Resultados MS/MS

(2004 - 2011)

- **646.832 RN rastreados**
- **271 casos positivos**
- **Especificidade – 99,81%**
- **Sensibilidade – 99,63%**





Patologias	Positivos	Prevalência
<b>Aminoacidopatias</b>	<b>105</b>	<b>1: 6 170</b>
Fenilcetonúria (PKU)	52	1: 12 458
Hiperfenilalaninemia/DHPR	18	1: 35 991
Leucínose (MSUD)	4	1: 161 958
Tirosinemia tipo I (Tyr I)	6	1: 107972
Tirosinemia tipo II/III (Tyr II/III)	1	1: 647 832
Homocistinúria clássica (Hcy)	1	1: 647 832
Deficiência em metionina adenosiltransferase II/III (MAT II/III)	23	1: 28 167
<b>Doenças do ciclo da ureia</b>	<b>10</b>	<b>1: 64 783</b>
Citrulinemia tipo I (Cit I)	4	1: 161 958
Acidúria argininosuccínica (AAS)	2	1: 323 916
Argininemia (Arg)	4	1: 161 958
<b>Acidúrias orgânicas</b>	<b>50</b>	<b>1: 12 957</b>
3-Metilcrotonilglicínúria (3-MCC)	20	1: 32 392
Acidúria Isovalérica	3	1: 215 944
Deficiência em holocarboxilase sintetase (Def. HCS)	2	1: 323 916
Acidúria propiónica (PA)	3	1: 215 944
Acidúria metilmalónica tipo mut- (MMA mut-)	2	1: 323 916
Acidúria glutárica tipo I	9	1: 71 981
Acidúria metilmalónica tipo Cbl C/D (Cbl C/D)	5	1: 129 566
Acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (3-HMG)	5	1: 129 566
Acidúria malónica (MA)	1	1: 647 832
<b>Défices da <math>\beta</math>-oxidação mitocondrial dos ác. gordos</b>	<b>106</b>	<b>1: 6 112</b>
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Média (MCAD)	77	1: 8 413
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Longa (LCHAD)	7	1: 92 547
Deficiência Múltipla das Acil-CoA Desidrogenases dos Ácidos Gordos (MADD)	3	1: 215 944
Deficiência primária em carnitina (CUD)	6	1: 107 972
Deficiência da Desidrogenase dos Ácidos Gordos de Cadeia Muito Longa (VLCAD)	8	1: 80 979
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT I)	1	1: 647 832
Deficiência da Carnitina-Palmitoil Transferase I (CPT II)	3	1: 215 944
Deficiência da Desidrogenase de 3- Hidroxi-Acil-CoA de Cadeia Curta (SCHAD)	1	1: 647 832
<b>Total</b>	<b>271</b>	<b>1: 2 364</b>

Dez. 2011

# Resultados globais

Taxa de cobertura – 100%

<b>RN estudados</b>	<b>Doença</b>	<b>Nº de casos</b>	<b>Prevalência</b>
<b>3.169.743</b>	<b>Hipotiroidismo Congénito</b>	<b>1053</b>	<b>1:3.010</b>
<b>3.201.988</b>	<b>Fenilcetonúria (PKU)</b>	<b>312</b>	<b>1:10.263</b>
<b>647.832</b>	<b>Doenças Hereditárias do Metabolismo</b>	<b>193</b>	<b>1:3.357</b>

# Prevalências Globais

Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM)

1:2.391

DHM + Hipotiroidismo Congénito

1:1.537



# Estudos Moleculares



- PKU
- VLCAD
- CUD
- IVA
- CPT1 and CPT2
- MAT def.
- MMA (mutase)
- MMA Cobalamin C/D def.
- 3MCC def.

- MCAD
- LCHAD
- Arginase def.
- 3HMG
- Tyr I
- GA I
- .....

- Fácil confirmação dos casos rastreados
- Evita testes invasivos- biópsia de pele
- Aumenta o conhecimento na epidemiologia molecular

# DIAGNÓSTICO PRECOCE

## PROGRAMA NACIONAL

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE

CENTRO DE SAÚDE PÚBLICA DR. GONÇALVES FERREIRA

### » NAVEGAÇÃO

- **Página principal**
- **História**
- **Teste do pezinho**
  - Organização
  - Doenças Rastreadas
  - Centros de Tratamento
  - Produtos hipoproteicos
- **Área científica**
  - Divulgação

### » CONTACTOS

R. Alexandre Herculano, 321  
4000-055 Porto - Portugal

Telef: (+351) 223 401  
100

(Secretariado) 223 401 168  
(Laboratório) 223 401 130

Fax: (+351) 223 401 109  
pe@diagnosticoprecoce.org

### » HORARIOS

2ª a 6ª feira  
9:00 - 16:30

### BEM VINDO

Bem vindo ao Website do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, no qual encontrará informação útil e importante sobre o "teste do pezinho".



O Programa Nacional de Diagnóstico Precoce iniciou-se em 1979, por iniciativa do Instituto de Genética Médica, incluindo inicialmente apenas o rastreio da Fenilcetonúria.

[saber mais]

### Teste do pezinho **ONLINE**



Agora é possível conhecer online o resultado do Diagnóstico Precoce e saber se a ficha chegou ao Instituto

[saiba como]



### » LINKS

- INSA
- ISNS Website

## Resultados

### Teste do pezinho



Conheça aqui o resultado do teste do pezinho.

Precisa apenas de ter o seu número de código de barras.

**consultar**



# Perspetivas futuras

---

- Rastreio da hiperplasia congénita das supra-renais ?  
Rastreio da fibrose quística ?
- Rastreio das hemoglobinopatias ?  
Anemia das cél. falciformes (drepanocitose)  
SCD (Sickle Cell Disease)
- Imunodeficiência combinada severa?  
SCID (severe combined imunodeficiency deficiency)
- Plataforma de sequenciação massiva adaptada ao rastreio neonatal?
- “Newborn Screening” e “Screening of newborns”
- (vantagem direta para o RN) (vantagens RN, famílias e sociedade)



# Projeto europeu EU Tender



## Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union


- Não pretendeu interferir com a organização do SNS de cada país
- Conhecer a sua realidade
- Uniformização do painel das doenças rastreadas nos países membros (semelhante ao que acontece nos EUA)
- Programas são sistemas dinâmicos
- Equidade



Baixa de natalidade....







<b>Ano</b>	<b>RN Estudados</b>
1980	10.125
1981	29.323
1982	58.305
1983	71.015
1984	104.805
1985	104.943
1986	107.681
1987	107.713
1988	111.235
1989	109.116
1990	110.607
1991	111.033
1992	109.751
1993	111.003
1994	106.063
1995	104.821
1996	109.024
1997	112.146
1998	112.251
1999	115.740
2000	118.577
2001	111.387
2002	113.897
2003	112.557
2004	108.564
2005	108.712
2006	105.125
2007	102.088
2008	105.437
2009	99.958
2010	101.773
2011	97.116
2012	90.000 ?