



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO GRAU  
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO  
EM MEDICINA**

**ANA ISABEL SANT'ANA DO RIO ROSA BRAVO**

***RASTREIO NEONATAL DA FIBROSE QUÍSTICA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR. JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO**

**PROF. DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA**

**[JANEIRO/2013]**

**ANA ISABEL SANT'ANA DO RIO ROSA BRAVO**

# **RASTREIO NEONATAL DA FIBROSE QUÍSTICA**

**Estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da**

**Universidade de Coimbra, Portugal**

**[aninhasbravo@gmail.com](mailto:aninhasbravo@gmail.com)**

*Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para o cumprimento dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Medicina, sob orientação do Dr. José António Pinheiro e co-orientação da Prof. Doutora Guiomar Oliveira*

**INDICE**

Abreviaturas e siglas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
Introdução.....	8
Materiais e métodos.....	10
Fibrose Quística.....	11
Fisiopatologia.....	11
Clínica.....	12
Diagnóstico.....	14
Rastreio Neonatal.....	17
Métodos de Rastreio.....	21
Tripsinogénio imunoreativo.....	21
Análise de mutações do gene CFTR.....	22
Proteína associada à pancreatite.....	24
Algoritmos de rastreio.....	26
Diagnóstico após o rastreio neonatal da FQ.....	34
Potenciais benefícios.....	37
Para o paciente	
Função pulmonar.....	38
Nutrição.....	40
Desenvolvimento cognitivo.....	41
Tratamento pré-sintomático.....	41
Prevenção de complicações precoces.....	42

Efeitos psicossociais.....	42
Para os pais e família	
Qualidade de vida.....	42
Diagnóstico de irmãos.....	43
Decisões reprodutivas.....	43
Para a sociedade	
Finanças/Economia.....	44
Potenciais desvantagens.....	45
Consequências psicossociais.....	45
Efeito das más notícias na relação parental.....	46
Diagnóstico precoce de casos moderados ou atípicos.....	47
Casos falsos-negativos.....	47
Deteção de portadores.....	49
Aquisição de <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> .....	50
Implementação.....	51
E em Portugal?.....	58
Rastreio da Fibrose Quística em Portugal.....	60
Discussão.....	61
Agradecimentos.....	66
Bibliografia.....	67

**Abreviaturas e Siglas**

**FQ** - Fibrose Quística

**CFTR** - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

**CDC** - Centers for Disease Control and Prevention

**F508del** - Deleção Fenilalanina na posição 508

**CFE** - Cystic Fibrosis Foundation

**IRT** - Tripsinogénio imunoreativo

**DNA** - Ácido Desoxirribonucleico

**PAP** - Pancreatitis associated protein

**ECFS** - European Cystic Fibrosis Society

**INSA** - Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

**RESUMO**

A Fibrose Quística (FQ) é a doença hereditária mais comum nos caucasianos, sendo ainda desconhecida a sua incidência em Portugal. É uma patologia autossómica recessiva que resulta de mutações na proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Clinicamente, é uma doença que afeta principalmente os pulmões e o pâncreas. A maioria dos doentes morre nas primeiras décadas de vida, por insuficiência respiratória ou malnutrição. Não tem cura mas a doença tem tratamento, que visa essencialmente retardar a deterioração da função pulmonar e evitar a malnutrição.

Recentemente, em vários países, como os Estados Unidos da América ou a França, foi implementado um programa de rastreio neonatal da Fibrose Quística. Esta iniciativa tem como objetivo diagnosticar precocemente as crianças que nascem com esta patologia, além da possibilidade de melhorar o seu prognóstico através da introdução atempada de um tratamento proativo. Já foram demonstrados benefícios a nível nutricional, pulmonar, pancreático e possivelmente neurocognitivo. Proporciona ainda aos pais fazer escolhas informadas sobre futuras gravidezes. No entanto, existem ainda alguns riscos inerentes ao rastreio neonatal da Fibrose Quística, nomeadamente consequências psicológicas e psicossociais a nível familiar que possam advir de resultados falsamente positivos, da identificação de portadores e de resultados inconclusivos.

Segundo as recomendações do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), esta iniciativa justifica-se dado a relação favorável entre os eventuais benefícios e riscos. Contudo, ainda se mantém a controvérsia associada à ausência de benefícios comprovados, aos vários protocolos de rastreio e inexistência de um método ideal e aos custos envolvidos, o que poderá ser o porquê de vários países do mundo ocidental não rastrearem rotineiramente a Fibrose Quística, como Portugal.

Em Portugal está em vigor, desde 1979, o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, também designado por "Teste do Pézinho", que abrange o rastreio de mais de 20 doenças hereditárias, mas não a Fibrose Quística. Na década de 90, houve uma iniciativa de rastreio experimental para esta doença, a nível regional, mas foram várias as razões que, na altura, levaram à sua descontinuidade, entre as quais a ausência de um tratamento eficaz e de um método de rastreio adequado.

Atualmente, os obstáculos que se colocam não são intransponíveis e o peso das evidências clínicas, sociais e económicas tornam inquestionável a adoção de um programa de rastreio neonatal para a Fibrose Quística em Portugal.

**Palavras-chave:** Rastreio; Neonatal; Fibrose Quística; Implementação; Portugal

**ABSTRACT**

Cystic Fibrosis (CF) is the most common hereditary disease among Caucasians, but the incidence is still unknown in Portugal. It is a recessive autosomal disease which results from mutations on CFTR protein (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). Clinically, there is a multisystemic disease affecting mainly the lungs and pancreas. The majority of the patients die in their first decades of life, either with respiratory insufficiency or malnutrition. There is no cure for this disease but treatments may retard deterioration of lung's function as well as to avoid malnutrition.

In several countries, for example United States of America or France, a program of newborn screening for Cystic Fibrosis was recently implemented. This initiative aims to early diagnose children born with this pathology, improving their prognosis through the introduction, in a good time, of a proactive treatment. Nutritional, pulmonary, pancreatic and even neurocognitive benefits have been demonstrated. This program also helps parents planning future pregnancies. However, there are still some problems to the families of the newborn screening for Cystic Fibrosis, in particular, psychological and psychosocial consequences, caused by positive results ( FQ diagnosis) but also inconclusive or false positive results.

According to recommendations of the “Center for Disease Control and Prevention” (CDC), this initiative is justified by the favorable relationship between the possible benefits and risks. However, there is still a controversy about the lack of proven benefits, several screening protocols and lack of an ideal method, as well as involved costs. Many countries, including Portugal, avoid to screen CF routinely, based on this controversies.

Since 1979 Portugal has a “Programa Nacional de Diagnóstico Precoce”, also known by “Teste do Pézinho”, screening more than 20 hereditary diseases, but not Cystic Fibrosis. In

the 90s there was a regional and experimental screening of this disease, but the absence of a proper treatment or an appropriate method, led to their discontinuity.

Nowadays the difficulties are not unbridgeable and the weight of the clinical, social and economic evidences make unquestionable to start a program of neonatal screening of Cystic Fibrosis in Portugal.

**Key-Words:** Newborn; Screening; Cystic; Fibrosis; Portugal

## **INTRODUÇÃO**

A Fibrose Quística (FQ) é a doença hereditária com menor sobrevida na população caucasiana. A sua incidência mundial estima-se entre 1:3000 - 1:4000, apesar de existir uma grande variação geográfica e étnica.<sup>(1)</sup> Em Portugal, a incidência ainda é desconhecida.

A FQ é uma doença autossómica recessiva que resulta de mutações no gene que codifica a Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), uma proteína presente nas células epiteliais.<sup>(1)</sup> É uma patologia multissistémica e afeta todos os órgãos que expressam CFTR, como o aparelho respiratório, pâncreas, vias biliares, intestino, canais deferentes e glândulas sudoríparas e salivares.<sup>(2)</sup> A sua expressão clínica é muito variável; a doença pulmonar crónica, insuficiência pancreática e níveis elevados de cloreto de sódio no suor constituem a tríade clássica.<sup>(3)</sup> As primeiras manifestações da FQ ocorrem geralmente nos primeiros anos de vida e podem ser muito subtis mas progredir rapidamente.<sup>(1)</sup> O carácter heterogéneo desta condição reflete a variedade de mutações que podem afetar o gene CFTR e o impacte de outros modificadores genéticos.<sup>(4)</sup>

Contrariamente ao tradicional diagnóstico clínico, que depende de um elevado grau de suspeita por parte do médico e que culmina, com frequência, num atraso substancial no diagnóstico, é essencial uma identificação precoce para retardar o curso evolutivo da doença.<sup>(1, 2)</sup> É com este objetivo que surge o rastreio neonatal para a FQ. Este método permite não só conhecer a incidência real da doença nas diferentes populações e proporcionar aconselhamento genético precoce com a possibilidade de realizar diagnóstico pré-natal em futuras gravidezes, mas também possibilita o início imediato de intervenções terapêuticas proativas que visem a prevenção da degradação pulmonar, principal causa de morbilidade e mortalidade.<sup>(5)</sup>

Os programas iniciais de rastreio neonatal para a FQ surgiram há cerca de 40 anos e têm sido gradualmente implementados nos Estados Unidos da América, na Austrália e na maior parte da Europa, não obstante a controvérsia associada à ausência de benefícios comprovados, aos vários protocolos de rastreio e aos custos envolvidos.<sup>(6, 3)</sup> Recentemente, já vários estudos demonstraram benefícios nutricionais, pulmonares, pancreáticos e possivelmente neurocognitivos, desde os primeiros anos de vida e a longo prazo, pelo diagnóstico através do rastreio neonatal comparativamente ao diagnóstico clínico.<sup>(2, 5)</sup> Contudo, existem ainda alguns riscos inerentes ao rastreio neonatal da FQ, nomeadamente consequências psicológicas e psicossociais a nível familiar que possam advir de resultados falsamente positivos, da identificação de portadores e de resultados inconclusivos.<sup>(6)</sup>

O objetivo deste artigo de revisão consiste em abordar vários pontos do rastreio neonatal da FQ, entre os quais, os diferentes protocolos de rastreio, as suas vantagens e desvantagens e o potencial impacto psicológico na vertente familiar. Por fim, tendo em conta que não existe qualquer perspetiva de implementação de um programa de rastreio neonatal para a FQ em Portugal, este trabalho procura ainda saber qual a sua aplicabilidade no panorama atual do nosso sistema de saúde.

Até ao momento, não existe nenhum tratamento curativo para a FQ. No entanto, o tratamento para alterar a história natural das alterações fisiopatológicas mostrou-se eficaz, com melhoria da sobrevida e da qualidade de vida. É neste sentido que um diagnóstico precoce que possibilite um tratamento atempado das manifestações pulmonares, digestivas e nutricionais adquire uma maior importância.<sup>(7)</sup> Embora não exista ainda um programa de rastreio ideal para a FQ e apesar do grande número de complexidades inerentes, os obstáculos que se colocam não são intransponíveis e o balanço risco-benefício favorece a implementação do rastreio neonatal para esta patologia.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a elaboração deste artigo de revisão, foi efectuada uma pesquisa na base de dados PubMed e UpToDate com as palavras-chave *Newborn; Screening; Cystic Fibrosis*.

Foram escolhidos artigos científicos e de revisão, em inglês e espanhol, a partir do ano de 2004, que abordassem a Fibrose Quística em si e o seu rastreio neonatal, incluindo métodos de rastreio, vantagens, desvantagens e implementação.

Este artigo de revisão está escrito de acordo com o novo acordo ortográfico.

## **FIBROSE QUÍSTICA**

A Fibrose Quística (FQ) é a doença genética de maior gravidade e com menor sobrevida na população caucasiana.<sup>(7)</sup> A sua incidência varia de acordo com a região geográfica e com a etnia, estimando-se que afete cerca de 1 em cada 2000 a 3500 nascimentos na Europa, Estados Unidos e Canadá. Já na população Hispânica, Africano-Americana e Asiática, a incidência é menor.<sup>(3)</sup>

- **FISIOPATOLOGIA**

A FQ caracteriza-se por um padrão autossómico recessivo e resulta de mutações no gene que codifica a Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), localizado no braço longo do cromossoma 7, locus q31. A CFTR consiste numa proteína transmembranar ou canal iónico que regula o transporte de cloreto e está presente na membrana apical de todas as células epiteliais. Além da sua principal função na condutância do ião cloreto, desempenha também um papel na absorção do sódio.<sup>(3)</sup>

As mutações homozigóticas no gene da FQ determinam ausência de actividade ou um funcionamento parcial da CFTR, com redução da excreção de cloreto através da superfície epitelial basal. De modo a manter o equilíbrio iónico, há uma compensação do influxo de sódio e água, com conseqüente desidratação da superfície celular e formação de um muco espesso, característico da doença, também designada por mucoviscidose.<sup>(3)</sup>

Atualmente, foram descritas mais de 1000 mutações associadas à FQ. De acordo com o mecanismo e a alteração da função que está na origem da doença, estas mutações são incluídas em 5 classes diferentes. As classes I, II e III abrangem as formas clínicas mais severas, com pior prognóstico, em que há uma perda completa da função do canal do ião cloreto, enquanto as classes IV e V estão associadas a alteração da condutância ou redução da

síntese de CFTR, sendo responsáveis por manifestações clínicas mais frustes.<sup>(3, 8)</sup> De um modo geral, a expressão fenotípica clássica da FQ está associada às classes I e II enquanto que nas classes III, IV e V a idade de diagnóstico pode ser tardia, o teste do suor pode ter valores limite e nem sempre há insuficiência pancreática.<sup>(7)</sup> Nem todas as mutações na CFTR foram identificadas ou classificadas.<sup>(9)</sup>

A mutação mais comumente descrita é a F508del, incluída na classe II. Esta mutação está na origem de 70% dos casos na população caucasiana do Canadá, Estados Unidos e Europa do Norte, com menor frequência na Europa Central e do Sul. As restantes mutações são raras, com uma frequência inferior a 1%, tendo como exemplos G542X (classe II), G551D (classe III), R117H e A455E (classe IV).<sup>(3)</sup> Apesar do papel significativo do genótipo da CFTR, outros fatores genéticos e ambientais influenciam o prognóstico, tais como os genes modificadores e a sua influência na gravidade, o que reflete a condição heterogénea desta doença.<sup>(7, 4)</sup>

- **CLÍNICA**

É uma doença multissistémica, caracterizada por um largo espectro de manifestações clínicas e por variabilidade na taxa de progressão e deterioração funcional.<sup>(7)</sup> Qualquer órgão cujas células expressem CFTR pode ser afetado, ainda que demonstre diferente sensibilidade às alterações funcionais, pelo que o envolvimento dos vários sistemas condiciona diferentes apresentações da doença.<sup>(8, 2)</sup> A tríade clássica compreende doença pulmonar crónica, insuficiência pancreática e elevados níveis de cloreto de sódio no suor, apesar de também afetar o intestino, as vias biliares, canais deferentes, glândulas sudoríparas e salivares.<sup>(3, 10)</sup> As primeiras manifestações ocorrem geralmente nos primeiros anos de vida, com recorrência ou persistência de sintomas respiratórios e má progressão ponderal, mas a idade de aparecimento dos sintomas pode variar desde a adolescência até à idade adulta.<sup>(10, 11)</sup>

O órgão mais afetado é o pulmão, cujas infeções recorrentes contribuem para a elevada morbidade e mortalidade precoce da doença. A modificação do transporte do ião cloreto condiciona alterações da absorção do sódio e da água, com consequente diminuição de volume de fluido na superfícies das vias aéreas. Há formação de um muco espesso e viscoso, ineficaz no transporte mucociliar, o que determina infeção secundária e inflamação. Esta inflamação precoce predispõe à colonização e infeção das vias aéreas por bactérias oportunistas, mais frequentemente *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, com danos progressivos e irreversíveis e declínio da função pulmonar. <sup>(3)</sup> Clínicamente, há manifestações respiratórias agudas e crónicas, como pneumonia, tosse crónica e pieira recorrente. <sup>(1)</sup>

A insuficiência pancreática, outra das manifestações da FQ, está presente ao nascer em cerca de 75% dos casos, aumentando para 80 a 85% no final do 1ºano de vida e ocorrendo em 90% dos casos na idade adulta. Fisiopatologicamente, o não funcionamento dos canais de cloro das células epiteliais ductais condiciona uma diminuição da formação do fluido pancreático e de bicarbonato e impedindo o transporte enzimático. Por conseguinte, a digestão é incompleta e há mal absorção de macro e micronutrientes, que se manifesta, clinicamente, por fezes volumosas, pálidas, gordurosas e com um odor caraterístico. <sup>(3)</sup> Devido aos nutrientes perdidos nas fezes, há uma malnutrição calórico-proteica com hipoalbuminémia e edema e um défice nutricional, o que tem repercussões no crescimento e desenvolvimento. <sup>(1)</sup> Além disso, surge um processo de autodigestão no pâncreas que, em alguns casos, afeta os ilhéus de Langerhans, com destruição das células Beta produtoras de insulina e início de Diabetes Mellitus. <sup>(3)</sup>

Também as glândulas sudoríparas demonstram alterações na homeostase do cloreto de sódio, apesar de, geralmente, não apresentarem obstrução ou alterações morfológicas significativas. A ausência de CFTR funcional limita a reabsorção de cloreto, com diminuição

da quantidade de sal que pode ser novamente utilizado. Dado que não existe outro modo eficaz de reabsorver cloreto a nível do canal glândular, há também uma má absorção do sódio, o que aumenta o teor de sal no suor que emerge na superfície da pele e diminui os níveis séricos destes. <sup>(1,3)</sup>

O aparelho reprodutor apresenta igualmente alterações na FQ. Os indivíduos do sexo masculino são frequentemente estéreis, mesmo em situações de doença moderada, por obstrução dos canais deferentes, um órgão muito sensível à alteração da função de CFTR. Já no aparelho reprodutor feminino, em que a expressão do gene é variável entre os vários constituintes, a ovulação ocorre normalmente mas há dificuldades na conceção devido à ação de barreira do muco cervical mais espesso. <sup>(3)</sup>

Outras manifestações clínicas da FQ incluem obstrução intestinal neonatal (íleus meconial), pólipos nasais e sinusite, doença hepática e prolapso rectal. <sup>(2)</sup>

- **DIAGNÓSTICO**

Nas últimas décadas, foram vários os avanços terapêuticos que contribuíram para um aumento da sobrevida, sendo que atualmente, nos Estados Unidos, a sobrevida média é superior a 36 anos. Não obstante, a otimização dos resultados depende de um diagnóstico oportuno e exacto. Na maioria das pessoas com FQ, o diagnóstico baseia-se em sinais e sintomas clássicos da doença e na confirmação posterior de resultados laboratoriais, mas numa pequena percentagem (entre 5 a 10%), o diagnóstico não é claro. <sup>(11)</sup> A idade média de diagnóstico é de 3,3 anos. <sup>(2)</sup>

Neste sentido, um painel de especialistas reunidos em 1996 pela Cystic Fibrosis Foundation (CFF), nos Estados Unidos, desenvolveu vários critérios de diagnóstico para a doença, com o objetivo de facilitar o processo de diagnóstico e melhorar o acesso a serviços médicos essenciais. Assim, o diagnóstico da FQ teria por base a existência de uma ou mais

características clínicas da doença, história familiar num irmão ou positividade no rastreio neonatal, juntamente com resultados laboratoriais de alterações no gene ou proteína CFTR. A presença de apenas algumas características clínicas e resultados inconclusivos nos testes de diagnóstico dificulta a classificação de alguns casos. <sup>(11)</sup>

Entre os vários avanços terapêuticos que permitiram o aumento da sobrevivência dos pacientes com FQ, o diagnóstico precoce através da implementação de um rastreio neonatal foi determinante. <sup>(5)</sup> Este método permite um diagnóstico de FQ, em média, cerca de 1 ano antes do aparecimento de sintomas. <sup>(12)</sup> Há cada vez mais evidências que comprovam os benefícios do diagnóstico através do rastreio neonatal, quer numa perspetiva nutricional e pulmonar, quer na sobrevivência. <sup>(2)</sup> Vários estudos demonstraram que crianças com FQ diagnosticadas pelo rastreio neonatal, comparativamente com crianças diagnosticadas com base em manifestações clínicas, têm uma nutrição mais adequada e melhores funções pancreática e pulmonar. Estas vantagens nutricionais, gastrointestinais, funcionais e até neurocognitivas ocorrem nos primeiros anos de vida e, geralmente, mantêm-se a longo prazo. <sup>(5, 6)</sup> Contudo, existem vários riscos associados ao rastreio neonatal da FQ, nomeadamente resultados inconclusivos, identificação de portadores da mutação e ansiedade devido a resultados falsamente positivos. <sup>(6)</sup> Em 2004, após um workshop realizado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention), concluiu-se que "com base na importância das evidências demonstradas, os benefícios para a saúde das crianças com FQ sobrepunham-se aos riscos e, como tal, justifica o rastreio neonatal". <sup>(9, 3, 6)</sup>

**Tabela 1** - Características clínicas consistentes com diagnóstico de FQ após rastreio neonatal

(adaptado da referência 13)

<b>Aparelho Respiratório</b>	Sintomas	Tosse Pieira
	Achados clínicos	Alteração da expansão torácica Crepitações/Pieira Taquipneia Conformação torácica anormal
	Alterações radiográficas	Hiperinsuflação Áreas de colapso ou consolidação
	Alterações na TAC torácica	<i>Air trapping</i> Evidências precoces de inflamação bronquiectasias
	Cultura positiva para micro-organismos característicos FQ	Zaragatoa expetoração Lavagem broncoalveolar
<b>Aparelho digestivo e outros</b>	Evidências clínicas de malabsorção	Íleus meconial Má progressão ponderal Distensão abdominal Esteatorreia Má evolução do perímetro cefálico Prolapso rectal
	Evidências laboratoriais de malabsorção	Valores reduzidos de elastase fecal Presença de gordura à microscopia Diminuição das vitaminas lipossolúveis
	Evidências radiológicas de doença pancreática	Calcificação pancreática na radiografia abdominal Fibrose pancreática na ecografia abdominal
	Doença hepática	Icterícia colestática prolongada Aumento das enzimas hepáticas (TGO/TGP) Aparência hepática anormal na ecografia
	Perda de sal	
	Ausência de canais deferentes	

## **RASTREIO NEONATAL**

O rastreio neonatal para doenças hereditárias teve início em 1959, em Nova Iorque, com o Dr. Robert Guthrie. No decorrer da sua investigação sobre a fenilcetonúria, o Dr. Guthrie modificou o método de estudo para a análise de manchas de sangue seco em papel de filtro, recolhidas através de uma punção no calcanhar. Esta técnica permitiu que a recolha e análise ocorressem localmente e num laboratório central. Hoje em dia, são vários os países que utilizam o estudo de manchas de sangue seco nos cartões de "Guthrie" para o rastreio neonatal de várias doenças. <sup>(1)</sup>

Mais tarde, na década de 70, surgiram 2 estudos retrospectivos que tiveram um papel crítico ao demonstrar a importância do diagnóstico precoce da FQ e os seus benefícios. Um dos estudos, publicado por Shwachman e colegas, sugeria que o diagnóstico precoce da doença, realizado antes dos 3 meses de idade ou com sintomatologia moderada estava associado a melhores resultados de saúde, quando comparado com o diagnóstico realizado durante o internamento. O segundo estudo, publicado em 1977 por Orestein e colegas, comparou durante 7 anos, a evolução entre 16 casais de irmãos com FQ após o mesmo tratamento, sendo o irmão mais velho diagnosticado após 1 ano de idade e o diagnóstico do irmão mais novo feito antes de 1 ano de idade. Os resultados demonstraram que os irmãos mais novos tinham uma melhor função pulmonar, scores significativamente melhores nas radiografias torácicas e ainda um menor número de internamentos aos 7 anos de idade, sugerindo o benefício de um início precoce da terapia. <sup>(1, 2)</sup> Na altura que estes resultados foram publicados, cerca de uma década depois do início do rastreio neonatal, ainda não existia nenhum método de rastreio para a FQ unanimemente aceite. <sup>(1)</sup>

Depois da revelação, por alguns estudos, da existência de um teor proteico elevado, constituído maioritariamente por albumina, no mecónio de recém-nascidos com íleus

meconial, propôs-se a medição dos níveis desta proteína no mecónio como um método útil para a deteção de recém-nascidos com FQ. Contudo, apesar da especificidade satisfatória, a baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo, inviabilizaram este método para o rastreio em massa. Várias circunstâncias como prematuridade, infeção intra-uterina, a presença de melenas e algumas formas de obstrução intestinal neonatal estiveram na origem de numerosos falsos positivos, enquanto que a ausência de insuficiência pancreática e a degradação da amostra durante o transporte foram responsáveis por resultados falsamente negativos. Outras desvantagens incluíam a incapacidade de detetar graus moderados de doença pancreática e o uso de uma amostra (mecónio) não testada tradicionalmente em rastreio. Ainda foi utilizado em alguns programas de rastreio mas caiu em desuso. <sup>(1, 2)</sup>

Em 1979, Crossley e colegas identificaram outro método de rastreio caracterizado como promissor, já que suplantava várias desvantagens de métodos anteriores. Este método, aplicado inicialmente às fezes e modificado depois para o soro, mede os níveis de tripsinogénio imunoreativo (IRT) em manchas de sangue seco. <sup>(1, 2)</sup> O tripsinogénio é um precursor das enzimas pancreáticas e a sua concentração no sangue mantém-se elevada em recém-nascidos com FQ, mesmo na ausência de insuficiência pancreática, devido à presença de fibrose pancreática. Esta fibrose, existente na maioria dos indivíduos com FQ, já no período intra-uterino, causa um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação, com consequente aumento dos níveis de IRT. <sup>(3)</sup> Alterações da CFTR nos ductos pancreáticos também podem estar na origem do aumento de IRT no sangue. Os primeiros resultados revelaram uma sensibilidade de 100%, uma vez que, nos primeiros meses de vida, todas as crianças com FQ têm níveis elevados de IRT. <sup>(1)</sup> Outra vantagem deste método era a utilização de um método de colheita tradicional, já usado noutros testes de rastreio, nomeadamente uma mancha de sangue seco como amostra, colhida num cartão de Guthrie, pelo que poderia ser facilmente associado a outros programas de rastreio em vigor. Assim, com a aplicação deste

método, viabilizou-se o rastreio neonatal em massa para a FQ, sendo ainda a base do protocolo de rastreio. <sup>(3, 14)</sup>

Com a descoberta da medição do valor de IRT como método de rastreio para a FQ, no início da década de 80, a CFF, nos Estados Unidos, reuniu um grupo de trabalho para prover recomendações acerca do rastreio neonatal para esta doença. Tais recomendações compreendiam a determinação da influência de um tratamento precoce no prognóstico, dos benefícios e riscos da deteção precoce e da confiança e validade do método de rastreio, a definição da incidência e prevenção da estigmatização de famílias com resultados falsamente positivos e resultados positivos, a avaliação do custo-eficácia do rastreio em massa e da disponibilidade de aconselhamento para famílias com resultados falsos-negativos, falsos-positivos e resultados positivos. <sup>(2)</sup>

Com a identificação do gene CFTR em 1989 e com a descoberta da deleção F508del como sendo a mutação mais comum, houve novos desenvolvimentos nos métodos de rastreio, através da inclusão de um teste de DNA. <sup>(15, 6)</sup> Assim, seria possível proceder ao rastreio para a FQ apenas com uma amostra simples, procedendo à pesquisa de mutações em amostras cujo valor de IRT fosse elevado, tornando desnecessário a colheita de uma segunda amostra. De acordo com o padrão de frequência das várias mutações nas diferentes regiões, a sua pesquisa podia ser baseada apenas na deteção da mutação mais comum, F508del, ou poderia englobar um maior número de mutações. Os recém-nascidos que possuíam 2 cópias da alteração genética eram diagnosticados com FQ e diretamente referenciados para uma clínica especializada, enquanto que a presença de apenas 1 cópia exigia a realização de um teste de suor, com o objetivo de distinguir recém-nascidos afetados pela doença ou apenas portadores.

<sup>(14)</sup>

Mais recentemente, em 2005, foi proposto o uso da proteína associada com pancreatite (PAP - Pancreatitis-associated Protein), como um segundo nível do rastreo neonatal da FQ, com o objetivo de evitar o uso de DNA e as desvantagens associadas. <sup>(16, 6, 14)</sup>

## **MÉTODOS DE RASTREIO**

### **Triptogénio imunoreativo**

A elevação dos valores de IRT entre o 2º e 5º dia no sangue da maioria dos recém-nascidos com FQ constitui o ponto de partida de grande parte dos protocolos do rastreio neonatal. <sup>(6)</sup> No entanto, uma das desvantagens deste marcador consiste na sua baixa especificidade nos primeiros dias de vida e no baixo valor preditivo positivo, correspondente a cerca de 3 a 10% entre o 2º e 5º dias de vida. <sup>(14)</sup>

O valor de IRT usado como cut-off condiciona amplamente a deteção de recém-nascidos sem FQ, isto é, a obtenção de resultados falsamente positivos. Na maioria dos programas de rastreio, o cut-off para o IRT varia entre os valores correspondentes aos percentis 95 e 99, sendo que, um menor valor de cut-off permite uma melhor sensibilidade mas com perda de especificidade. Já valores de cut-off mais elevados reduzem o número de recém-nascidos com resultados falsamente positivos, mas por outro lado, podem levar a mais falhas na deteção de crianças com FQ. <sup>(6)</sup> Fatores de stress perinatal também contribuem para resultados de IRT falsamente positivos, podendo ser responsáveis por 25% dos casos, juntamente com situações de insuficiência renal, infeções congénitas, atresia intestinal, íleus meconial e algumas aneuploidias (trissomia 13 e 18). <sup>(14)</sup> De acordo com um estudo realizado no Michigan, a concentração média de IRT e os valores de percentil variam significativamente com a raça, peso de nascimento, idade gestacional e, em menor grau, com o sexo, sendo que crianças de raça negra, crianças com baixo peso de nascimento (< 1500 gr) ou pré-termo (idade gestacional < 32 semanas) têm valores de percentil de IRT relevamente mais elevados que a população em geral. <sup>(17)</sup>

Para fazer a distinção entre crianças com FQ e crianças saudáveis que tiveram um falso positivo do valor de IRT dos dias 2-4, pode-se realizar uma nova colheita entre as 4 e as

6 semanas de idade, uma vez que, em crianças com FQ, o valor de IRT mantém-se elevado até aproximadamente às 6 semanas. O cut-off usado na segunda colheita das amostras de sangue é menor que o cut-off usado inicialmente devido ao declínio dos valores de IRT, que ocorre tanto em bebés com FQ como em bebés saudáveis, embora diminua mais rapidamente nestes últimos. <sup>(6)</sup>

### **Análise da mutação do gene CFTR**

A integração do teste genético nos protocolos de rastreio neonatal da FQ surgiu no seguimento da identificação do gene CFTR e das várias mutações associadas à doença. Este teste permite a identificação de crianças com o valor de IRT dos dias 2-4 elevado, em que a presença de 2 mutações é critério para o diagnóstico de FQ, apesar de ainda ser recomendado um teste de suor para confirmação. Possibilita ainda a distinção entre crianças com resultados de IRT falsamente positivos e crianças potencialmente afetadas. Quando há identificação de apenas uma mutação, é necessário realizar mais testes para distinguir se estão realmente afetadas pela doença ou se são portadores, existindo uma multiplicidade de protocolos. <sup>(6)</sup>

O uso da mancha de sangue original para a análise de mutações da CFTR, tornando desnecessária uma nova colheita e minorando a ansiedade dos pais, é uma das vantagens deste método, cuja incorporação permitiu ainda melhorar a sensibilidade e especificidade com ligeiro aumento de custos. <sup>(14, 6)</sup> Numa fase inicial, os protocolos de rastreio neonatal apenas se baseavam na mutação mais comum do gene CFTR, F508del, mas vários avanços técnicos rapidamente possibilitaram a pesquisa de um número maior de mutações responsáveis pela FQ. Estas integram um painel de mutações usado na análise de DNA nas amostras com valor elevado de IRT, técnica usada atualmente pela maioria dos protocolos de rastreio neonatal. <sup>(6)</sup> Apesar de já terem sido identificados mais de 1600 mutações e polimorfismos e de ser possível proceder à pesquisa da maioria (através do DNA scanning e sequenciamento

completo do gene) na mancha de sangue do recém-nascido, somente estão disponíveis e publicadas orientações sobre este aspeto por duas fontes: as recomendações do Colégio Americano de Genética Médica para o uso de um grupo específico de 23 mutações, mutações estas aceites como responsáveis pela FQ e cuja causalidade foi demonstrada por evidências definitivas; e a sugestão do artigo "European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening" de incluir apenas mutações responsáveis pela doença bem conhecidas que estejam representadas na população-alvo. <sup>(6, 18)</sup>

A diversidade do padrão étnico entre as diferentes populações, condicionada por padrões migratórios, requer uma avaliação regular dos protocolos de rastreio. Em Portugal, esta questão não se coloca, dado a ausência de uma variedade étnica marcada, mas noutros países ou mesmo cidades, como Nova Iorque, constitui um desafio permanente para os programas de rastreio neonatal da FQ. A seguir à mutação  $\Delta F508$ , responsável maioritária pela doença, outros alelos patogénicos são marcadamente heterogéneos e a sua frequência mundial equivale a uma percentagem muito ínfima, com cerca de 0,1%, apesar de, em populações específicas, algumas destas mutações serem as mais prevalentes. A mutação R117H do gene CFTR é, particularmente, uma questão problemática para os programas de rastreio. Corresponde a 1 a 4% das mutações e insere-se na classe IV, estando associada a uma função residual de CFTR. Quando R117H está em heterozigotia com uma mutação responsável pela FQ e de acordo com a diferente sequência de bases de R117H, esta traduz-se numa grande variabilidade na expressão clínica da doença e na sua gravidade, desde FQ sem insuficiência pancreática a ausência de características clínicas ou mesmo ausência congénita de canais deferentes. Dado esta versatilidade clínica, são vários os estudos que recomendam a não utilização da mutação R117H nos painéis de rastreio neonatal. <sup>(19, 6, 14)</sup>

Existem riscos inerentes ao uso de mutações no rastreio neonatal e a dúvida na utilização de testes genéticos extensivos constitui um dos pontos-chave do rastreio neonatal da

FQ. A identificação de portadores saudáveis é uma das questões mais inquietantes e causadoras de ansiedade na família, possivelmente prejudicial à relação mãe-filho, assim como o número crescente de crianças que, após o rastreio, não têm um diagnóstico conclusivo, mesmo após o teste do suor. <sup>(6, 14)</sup> Se por um lado, a inclusão deste método é considerada como uma tentativa no sentido de transpor as dificuldades mantendo uma sensibilidade aceitável em populações com padrões étnicos variados, por outro, a identificação de variações sequenciais com significado incerto é considerada como um risco. <sup>(6)</sup>

Neste sentido, o uso de testes genéticos sem consentimento prévio por escrito não é permitido por algumas legislações apoiadas na bioética, pelo que este método não está disponível em todos os programas de rastreio neonatal. <sup>(6, 14)</sup> Em França e no Massachusetts, nos Estados Unidos, com a introdução de um formulário específico para o consentimento parental do rastreio neonatal, constatou-se que a taxa de recusa foi muito baixa e diminuiu ao longo do 1º ano de rastreio. <sup>(14)</sup>

### **Proteína associada à pancreatite**

A PAP é uma proteína produzida pelo pâncreas em situações de stress cujo valor pode ser medido em manchas de sangue seco de recém-nascidos, tal como o IRT. Dado que a sua aplicação isolada originaria uma taxa bastante elevada de resultados falsamente positivos, sugeriu-se a sua utilização como um segundo passo no protocolo do rastreio neonatal, em alternativa à análise de mutações, apesar de ter uma especificidade menor. Deste modo, o número de crianças identificadas como portadoras e o número de diagnósticos inconclusivos seria menor, assim como haveria também uma redução de custos, associados à análise genética. Atualmente, o uso de PAP em protocolos de rastreio neonatal da FQ apenas foi

avaliado por um número limitado de estudos, pelo que não há evidências suficientes para propor a introdução desta técnica como protocolo de rotina. <sup>(6)</sup>

**ALGORITMOS PARA O RASTREIO NEONATAL DA FQ**

Os vários algoritmos disponíveis para o rastreio neonatal da FQ baseiam-se nas técnicas básicas descritas anteriormente, com o objetivo de obter um equilíbrio entre a sensibilidade e especificidade, tendo em conta as condições locais. Cada algoritmo possui diferentes vantagens, dependendo de fatores como a prevalência da FQ, a distribuição dos valores de IRT e seus percentis, o padrão de mutações do gene CFTR, aspetos legais e económicos e a funcionalidade dos diversos sistemas de saúde, incluindo outros programas de rastreio em vigor e a acessibilidade aos serviços de vigilância clínica para os recém-nascidos com rastreio positivo. Todos os protocolos começam com a medição do valor de IRT mas os níveis seguintes divergem, com nova amostra de IRT, análise de DNA ou medição de PAP, ainda em estudos-piloto. <sup>(6)</sup>

A perspetiva de um diagnóstico antes do aparecimento de manifestações clínicas que é dada pelo rastreio neonatal e a aplicação ao processo de diagnóstico da relação entre o genótipo e fenótipo, demonstram claramente a necessidade de aperfeiçoamento de um algoritmo de diagnóstico da FQ. <sup>(11)</sup>

**IRT → IRT**

De acordo com este programa, quando o valor de IRT colhido à nascença é elevado, faz-se uma segunda colheita de sangue entre o 10º e 28º dias de vida, na qual será medido novamente o valor de IRT. Se este se mantiver elevado, o recém-nascido é então submetido ao teste do suor. <sup>(6)</sup>

A segunda medição de IRT tem uma boa especificidade e sensibilidade e não implica identificação de portadores, mas a baixa especificidade da primeira medição de IRT e a

necessidade de repetir a colheita são limitações que contribuem para o aumento da ansiedade a nível familiar. <sup>(6, 14)</sup>

### **IRT → Análise de mutações CFTR**

Muitos protocolos integram no seu algoritmo a análise de DNA para pesquisa de mutações de CFTR. Quando há uma elevação do valor de IRT medido na mancha de sangue colhida na altura do nascimento, efectua-se, na mesma amostra, um teste com um painel seleccionado de mutações responsáveis por FQ. O rastreio é positivo quando são identificadas 1 ou 2 mutações sendo os recém-nascidos referenciados para o teste do suor. <sup>(6)</sup>

O uso de um painel de mutações adequado ao perfil genético populacional, ao invés de uma mutação única comum, melhora a sensibilidade e evita a ausência de diagnóstico em determinados grupos étnicos com diferentes padrões genéticos. No geral, este algoritmo tem uma boa sensibilidade, mas há um acréscimo de custos e a baixa especificidade origina um aumento da identificação de portadores saudáveis. <sup>(14)</sup>

Ambos os algoritmos mencionados estão bem definidos e são usados há algum tempo. Mais recentemente, foram sugeridos e implementados novos protocolos: <sup>(6)</sup>

### **IRT → Análise de mutações CFTR juntamente com IRT muito elevado**

De acordo com este algoritmo, além da indicação para o teste de suor em crianças nas quais foi detetada 1 ou 2 mutações na análise de DNA, crianças cujo valor de IRT do 2º-4º dias é muito elevado e cuja análise de mutações foi negativa também são referenciadas para o teste do suor para diagnóstico. Esta indicação baseia-se no fato de que valores de IRT muito elevados estão associados a maior probabilidade de FQ. <sup>(6)</sup>

A sensibilidade desta estratégia apenas aumenta ligeiramente, contrariamente ao aumento dos custos provenientes do maior número de testes de suor realizados. <sup>(6)</sup>

### **IRT → Análise de mutações CFTR → IRT**

Neste algoritmo, após uma primeira amostra com valor elevado de IRT e análise de DNA, nas crianças em que apenas foi detetada uma mutação, procede-se a uma nova colheita de sangue entre as 3 e as 4 semanas de idade. Se o valor de IRT nesta amostra permanece elevado, as crianças são referenciadas para o teste do suor. Por outro lado, se este segundo valor de IRT é inferior ao cut-off considerado, as crianças são consideradas portadores saudáveis. Aos pais das crianças portadoras é lhes oferecido aconselhamento genético, onde obtêm informações acerca do risco de futuras gravidezes e têm possibilidade de realizar um teste genético familiar. <sup>(6)</sup>

Este protocolo tem melhor especificidade que o algoritmo IRT → Análise de DNA e permite reduzir o número de recém-nascidos que são referenciados para o teste do suor. Esta redução pode ser benéfica caso haja limitações no acesso a um teste de suor com qualidade, pode diminuir custos e diminuir o número de diagnósticos com resultados inconclusivos. <sup>(6, 14)</sup> No entanto, a necessidade de uma segunda colheita em alguns recém-nascidos, a possibilidade de um resultado falsamente negativo (se não houver deteção de qualquer mutação ou se o segundo valor de IRT for normal) e a deteção de portadores são algumas desvantagens deste algoritmo. <sup>(14)</sup>

### **IRT → Análise de mutações CFTR → DNA scanning**

Este algoritmo assemelha-se à estratégia IRT → Análise de DNA, mas quando apenas é detetada uma mutação, realiza-se scanning completo do gene CFTR com sequenciação dos produtos de PCR cujas características físicas estejam alteradas. Após o scanning, os recém-

nascidos com apenas uma mutação são considerados portadores e não têm indicação para realizar o teste do suor.

Com este protocolo, dado a limitação de dados sobre a utilidade clínica das variações das sequências de CFTR, há um maior número de bebés nos quais o resultado, após a fase de diagnóstico, ainda não é conclusivo. <sup>(6)</sup>

### **IRT → IRT → Análise de mutações CFTR**

Este protocolo é realizado por programas de rastreio cuja rotina inclui a colheita de sangue em 2 tempos diferentes. Nos recém-nascidos com valor elevado de IRT na primeira amostra, colhe-se uma segunda amostra entre os dias 10-28 para uma nova medição do valor de IRT. Se a elevação do valor de IRT persistir, realiza-se uma pesquisa de mutações, baseada num painel seleccionado. Há indicação para o teste do suor quando são detetadas 1 ou 2 mutações, mas podendo também incluir crianças em que não foram identificadas mutações, mas que tenham um valor de IRT persistentemente elevado em ambas as amostras. <sup>(6)</sup>

Esta estratégia permite a redução do número de portadores detetado e do número de indicações para a realização de teste do suor. <sup>(6)</sup>

Outro algoritmo já proposto, IRT/PAP, engloba uma medição inicial do valor de IRT seguida da medição de PAP. Apesar de não ser usado na prática, como já referido anteriormente, a principal vantagem do rastreio bioquímico com este algoritmo é a ausência de necessidade de um teste genético molecular, o que evita a deteção de heterozigóticos e a necessidade associada de aconselhamento genético num grande número de portadores não afetados. Além disso, tem uma boa sensibilidade e especificidade e permite uma relação custo-eficácia viável. <sup>(20)</sup>

Já foram vários os estudos realizados com o objetivo de comparar as diferentes estratégias, sem conseguir concluir qual a escolha ideal. Num destes estudos, com o objetivo de comparar as consequências ou resultados específicos e os custos dos dois métodos mais comumente usados - IRT/IRT e IRT/Análise de DNA - verificou-se que no algoritmo IRT/IRT há uma redução de custos a nível laboratorial mas pode atrasar ou não permitir o diagnóstico, enquanto que o algoritmo IRT/Análise de DNA tem outras vantagens, como menor número de diagnósticos com atraso e menores custos para a família. Se houver reformulação do método IRT/IRT, aumentando a sensibilidade da primeira análise de IRT através da diminuição do cut-off considerado como anormal e diminuindo possíveis falhas no follow up, há uma melhoria da deteção precoce e no tratamento das crianças com FQ mas ocorre também um aumento substancial do custo social do programa de rastreio. <sup>(21)</sup>

Outro estudo holandês avaliou e comparou os custos de quatro das possíveis estratégias para o rastreio neonatal da FQ, nomeadamente: 1) IRT/IRT; 2) IRT/Análise de DNA; 3) IRT/Análise de DNA com adição de uma segunda medição de IRT; 4) IRT/Análise de DNA seguida de análise genética extensa através de electroforese. Chegou à conclusão que as estratégias IRT/IRT e IRT/Análise de DNA/Análise genética extensa têm melhor relação custo-eficácia, sendo que IRT/IRT tem uma relação custo-eficácia de 24 800 euros por ano de vida ganho. Conclui ainda que, mesmo tendo em conta decisões reprodutivas no seguimento do resultado do rastreio neonatal, como diagnóstico pré-natal ou aborto, havia uma diminuição de custos com uma poupança na ordem de 1,8 milhões de euros/ano, independentemente da estratégia usada. <sup>(22)</sup>

A escolha da estratégia a usar no rastreio determina a sua eficácia, sendo a prioridade principal atingir um equilíbrio entre o uso de um protocolo com sensibilidade elevada, isto é, obter um número mínimo de resultados falsamente negativos, sem obter resultados falsamente positivos em excesso. Uma avaliação periódica da eficácia do programa de rastreio pode

ajudar a cumprir o objetivo através da adaptação de estratégias, o que requiere um processo de centralização de dados pelos laboratórios de rastreio e centros clínicos de FQ. <sup>(20, 14)</sup>

A tabela 2 resume as diferentes estratégias mencionadas anteriormente, juntamente com as potenciais vantagens e desvantagens de cada uma.

**Tabela 2** - Diferentes estratégias disponíveis para o rastreo neonatal da FQ e possíveis vantagens e desvantagens (adaptado de referência 14)

<b>Estratégia</b>	<b>Passos</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>IRT→IRT</b>	1) IRT na 1ª amostra <i>Se elevado:</i> 2) IRT numa 2ª amostra <i>Se elevado:</i> 3) TS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2º IRT com boa sensibilidade e especificidade</li> <li>• Sem identificação de portadores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1º IRT pouco específico</li> <li>• Necessidade de nova colheita</li> </ul>
<b>IRT→Mutações CFTR</b>	1) IRT na 1ª amostra <i>Se elevado:</i> 2) Painel de mutações na mesma amostra <i>Se identificação 1 ou 2 mutações:</i> 3) TS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor sensibilidade</li> <li>• Diagnóstico em diferentes grupos étnicos/padrões genéticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior custo</li> <li>• Baixa especificidade</li> <li>• Detecção de portadores saudáveis</li> </ul>
<b><u>Protocolos recentemente sugeridos e implementados</u></b>			
<b>IRT→Mutações CFTR + IRT elevado</b>	TS se IRT do 2º-4º dias muito elevado e pesquisa de mutações negativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento ligeiro da sensibilidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de custos (maior nº TS)</li> </ul>
<b>IRT→Mutações CFTR → IRT</b>	1) IRT na 1ª amostra <i>Se elevado:</i> 2) Painel de mutações na mesma amostra <i>Se identificação 1 mutação:</i> 3) 2º IRT entre 3 e 4 semanas <i>Se elevado:</i> 4) TS <i>Se inferior ao cut-off - <u>Portador saudável</u></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melhor especificidade que IRT/DNA</li> <li>• Menos RN refenciados para TS</li> <li>• Aconselhamento genético para portadores saudáveis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de 2ª colheita</li> <li>• Possível falso negativo se não forem detetadas mutações ou se 2º IRT normal</li> <li>• Detecção de portadores</li> </ul>

<b>Estratégia</b>	<b>Passos</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>IRT→Mutações CFTR</b> →DNA scanning	Semelhante IRT/Análise mutações CFTR  <i>Se identificação 1 mutação:</i> 1) Scanning completo de CFTR  <i>Se apenas 1 mutação - Portador</i>		• Maior nº de resultados não conclusivos
<b>IRT → IRT → Mutações CFTR</b>	1) IRT na 1ª amostra  <i>Se elevado:</i> 2) IRT 2ª amostra (10-28 dias)  <i>Se elevado:</i> 3) Painel de mutações  <i>Se identificação 1 ou 2 mutações ou IRT sempre elevado</i> 4) TS	• Menor nº de portadores detetado  • Menor nº indicações para TS	

**Legenda:** *IRT* - Tripsinogénio imunoreativo; *CFTR* - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator; *RN* - Recém-nascido; *TS* - Teste Suor

**DIAGNÓSTICO DA FQ APÓS RASTREIO NEONATAL**

O rastreo neonatal da FQ possibilita a identificação e separação de recém-nascidos em risco de desenvolver a doença de recém-nascidos saudáveis, não permitindo um diagnóstico definitivo. <sup>(6)</sup> Assim, após a identificação de um recém-nascido com um resultado positivo, este deve ser submetido a um teste de diagnóstico confirmativo, como o teste do suor. <sup>(11)</sup>

A identificação do cloreto como sendo o principal electrólito afetado na FQ e a descoberta do gene CFTR confirmaram a função do transporte de electrólitos na etiologia do doença, o que permitiu fundamentar o uso do teste do suor, com medição das concentrações de electrólitos, para o diagnóstico da FQ. Este teste, também designado por método de Gibson-Cooke, tornou-se um procedimento padronizado desde 1959 e permanece ainda como o processo standard na confirmação do diagnóstico da doença, apesar da análise genética de mutações do gene CFTR dar uma nova dimensão a esta fase. <sup>(11)</sup>

O teste do suor consiste na estimulação da secreção da glândula sudorípara através da administração transdérmica de pilocarpina por iontoforese. Em seguida faz-se a colheita e quantificação do suor para uma gaze, papel de filtro ou capilar Macroduct e por fim análise da concentração de cloreto. Dado que é necessária uma correta metodologia do teste do suor para um diagnóstico exato de FQ, a CFF, nos Estados Unidos, exige que este teste seja efetuado em laboratórios certificados que respeitem o procedimento standard. <sup>(11)</sup> Para os recém-nascidos assintomáticos, com resultado positivo no rastreo neonatal, recomenda-se que sejam submetidos ao teste do suor após 2 semanas de idade e um peso mínimo de 2 Kg. No caso de recém-nascidos que apresentem manifestações clínicas, como íleus meconial, caso seja possível colher uma amostra adequada de suor, o teste pode ser feito 48 horas após o nascimento, apesar da maior probabilidade de resultados inconclusivos. <sup>(11)</sup>

Segundo as recomendações da European Cystic Fibrosis Society (ECFS) e da Cystic Fibrosis Foundation (CFF), os resultados da concentração do cloreto no suor, em crianças até aos 6 meses de idade, classificam-se como:

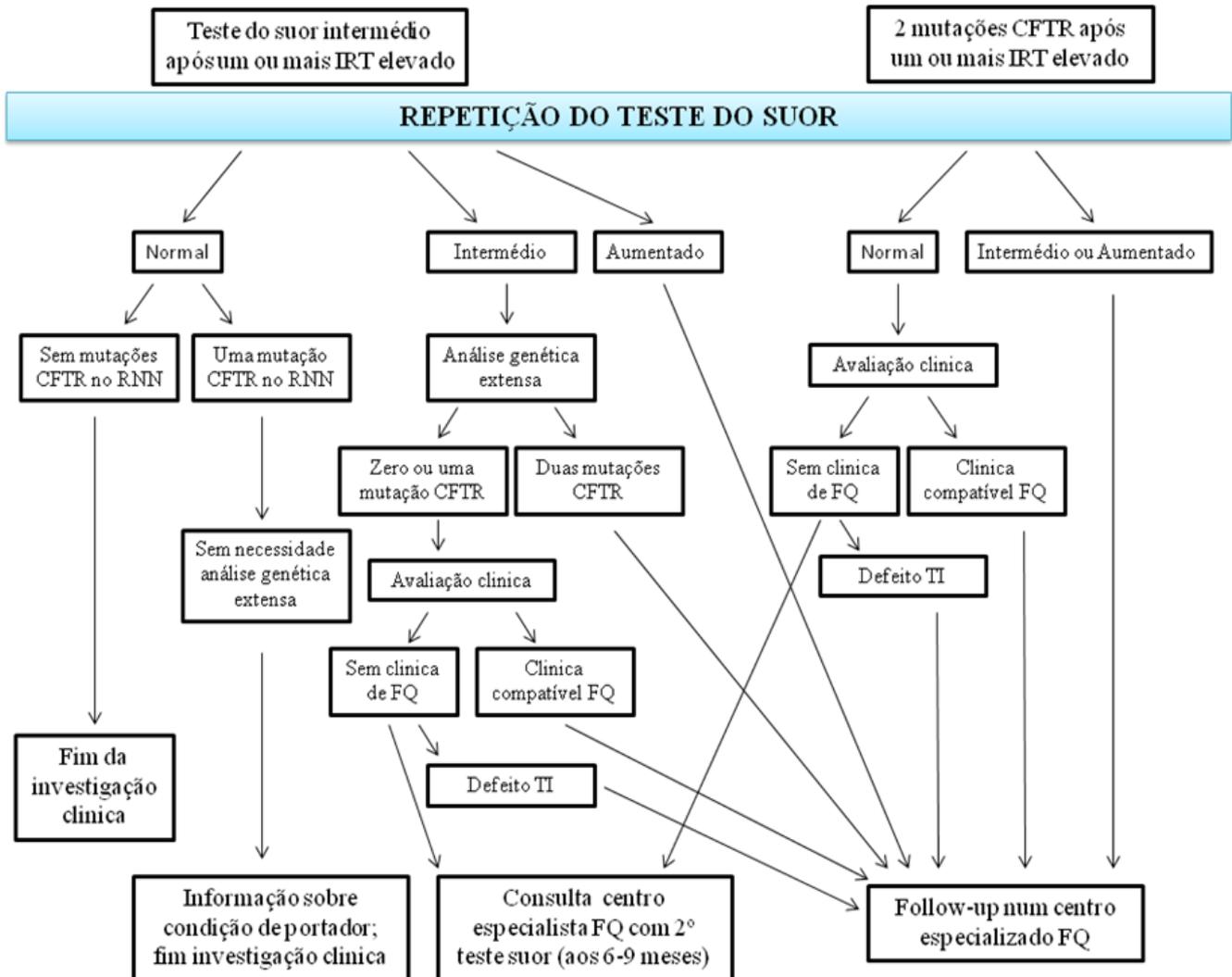
- Normal: valores de cloreto  $\leq 29$  mmol/L;
- Anormais: valores de cloreto  $\geq 60$  mmol/L;
- Intermédios (termo usado pela CFF) ou Equívocos (de acordo com ECFS): valores de cloreto entre 30 e 59 mmol/L; <sup>(24)</sup>

A inclusão de recém-nascidos na categoria de valores de cloreto intermédios deve-se, maioritariamente, ao uso de testes genéticos no rastreio neonatal e à variabilidade de mutações do gene CFTR. A incerteza em relação ao início dos sintomas e à gravidade resultam num diagnóstico inconclusivo, sendo necessário continuar a sua avaliação. Nesta fase, testes adicionais como análise extensa das mutações genéticas, sequenciamento genético, avaliação da elastase fecal ou culturas das secreções brônquicas podem ser efectuados. <sup>(24)</sup> No caso concreto da análise genética extensa, esta permite discriminar entre doentes e portadores da doença com um risco muito reduzido de erros de classificação entre as duas condições, dado a sua elevada especificidade. <sup>(25)</sup>

A repetição do teste do suor é importante, sendo recomendada pela CFF num período de 2 meses. Existem algoritmos de diagnóstico, abordados na figura 1, que podem orientar os clínicos na obtenção de um diagnóstico final. <sup>(11)</sup>

Nas crianças, a interpretação dos resultados obtidos no teste do suor pode ser duvidosa e particularmente difícil de classificar. Apesar de constituírem uma pequena percentagem de doentes, o risco de desenvolver complicações relacionadas com a doença, implica a sua identificação e seguimento. <sup>(11)</sup> A dúvida inerente ao significado dos resultados intermédios constitui um desafio na comunicação dos resultados aos pais, com aumento da sua preocupação e ansiedade em relação ao estado de saúde dos seus filhos, alimentada ainda pela

associação da FQ a uma esperança média de vida curta. Apesar das normas práticas para a orientação clínica destas crianças, não há qualquer protocolo universalmente aceite que aborde estes aspetos psicossociais. <sup>(24)</sup>



**Figura 1** - Algoritmo de orientação possível para crianças com diagnóstico incerto. As duas apresentações diferentes destas crianças (teste do suor incerto ou 2 mutações do gene CFTR de significado clínico desconhecido) representam os pontos de partida. A evolução da criança é acompanhada após a repetição do teste do suor num centro especializado, sendo que as intervenções subsequentes dependem do resultado deste teste. (Adaptado da referência 13)

**Legenda:** *RNN*: rastreio neonatal, *FQ*: Fibrose Quística, *TI*: Transporte iónico

**POTENCIAIS BENEFÍCIOS**

A aceitação do rastreio neonatal da FQ ainda constitui um desafio. Grande parte das evidências já demonstradas deve-se a um ensaio randomizado controlado realizado no Wisconsin, Estados Unidos, no contexto de um projecto de rastreio neonatal. Outros estudos realizados no Reino Unido, Holanda, Austrália e França também avaliaram as vantagens associadas ao rastreio neonatal da FQ. <sup>(26, 27)</sup>

De um modo geral, a introdução de programas de rastreio neonatal da FQ permitiu a adoção de estratégias oportunas de gestão e tratamento da doença, para um número cada vez maior de pacientes. Assim, torna-se possível prevenir várias consequências clínicas, como malnutrição, défice cognitivo por défice prolongado de vitamina E ou depleção grave de sal; organizar e realizar periodicamente avaliações do envolvimento pulmonar, com monitorização da aquisição de *Pseudomonas aeruginosa*, de modo a evitar ou adiar a infeção crónica através de um tratamento precoce e intensivo e oferecer aconselhamento genético à família. <sup>(7)</sup>

O aconselhamento genético oferecido aos pais de crianças com FQ ou portadoras do gene, possibilita a realização de testes pré-natais em futuras gravidezes, o que, por sua vez, pode influenciar a prevalência de FQ. <sup>(28)</sup> Esta relação foi evidenciada em estudos que compararam a prevalência da doença antes e depois da introdução do rastreio neonatal, num número de nascimentos estável, existindo efetivamente uma diminuição do número de recém-nascidos com FQ identificados no seguimento do rastreio, assim como uma diminuição significativa do número de crianças com o genótipo mais frequentemente associado à FQ severa - homozigótico para F508del. <sup>(29)</sup>

Uma revisão de vários estudos afirma que o rastreio neonatal da FQ pode até resultar numa melhoria da sobrevivência da criança e diminuição da mortalidade, apesar deste rastreio não ser considerado como uma intervenção "salva-vidas".<sup>(30)</sup>

### **Para o paciente**

#### *- Função pulmonar*

Contrariamente aos restantes parâmetros, não existe concordância relativamente aos benefícios do rastreio neonatal a nível da função pulmonar, parâmetro geralmente usado como preditor de mortalidade. Esta dúvida acerca da eventual melhoria de resultados pode ser atribuída a uma deteção mais tardia da doença pulmonar com atraso do início do tratamento, sendo importante ter em conta que: 1) os testes para a função pulmonar são menos sensíveis e fiáveis em crianças mais novas com FQ e 2) numerosos fatores pós-natais influenciam, em grande parte, o curso da doença pulmonar, podendo ser determinantes mais fortes que a idade na altura do diagnóstico. Aliás, no estudo de Wisconsin, não foram demonstradas vantagens na função pulmonar de recém-nascidos diagnosticados após um rastreio neonatal positivo. Já em estudos realizados na Holanda e na Austrália, os pacientes com diagnóstico após rastreio neonatal, evidenciaram valores de FEV<sub>1</sub> (volume expiratório máximo no 1º segundo) mais elevados e estáveis, vantagem esta que se mantinha em crianças entre os 11 e 20 anos.<sup>(26, 31, 32,</sup>

2)

Apesar dos recém-nascidos não apresentarem alterações histológicas pulmonares logo após o nascimento, nos últimos anos surgiu o conceito de que a inflamação pulmonar está presente logo nos primeiros meses de vida em pacientes com FQ sem alterações da função pulmonar e que este processo inflamatório teria um papel determinante na autodestruição pulmonar. Ou seja, podem ocorrer infeções pulmonares logo após o nascimento sem a presença de uma doença pulmonar clinicamente significativa, assim como podem existir

danos pulmonares estruturais sem manifestações respiratórias associadas. Neste sentido, a sua prevenção ou deteção precoce seria essencial para impedir ou atenuar a progressão da doença pulmonar e para oferecer uma oportunidade de erradicar micro-organismos patogénicos antes do desenvolvimento de danos pulmonares. <sup>(5, 32)</sup> Esta apenas será detetada através de programas de vigilância que incluam marcadores inflamatórios da via aérea, com padrão predominantemente neutrofílico associado a valores elevados de interleucina-8 e elastase neutrofílica, provas funcionais, exames imagiológicos como TAC de alta resolução e lavagem broncoalveolar, na qual há aumento de marcadores inflamatórios e colonização em 40 a 65% dos casos por, pelo menos, um micro-organismo patogénico. <sup>(32, 33)</sup>

Não obstante a obtenção de resultados mais favoráveis da função pulmonar, a prevenção de uma infeção precoce por *Pseudomonas Aeruginosa* é mais importante que a obtenção de um diagnóstico precoce. <sup>(25)</sup> A primeira colonização brônquica por esta bactéria representa um ponto chave na progressão da doença pulmonar, sendo possível a sua deteção precoce num contexto de um diagnóstico de FQ no período neonatal. Segundo Farrel e Govan "o potencial para erradicar *Pseudomonas Aeruginosa* não mucóide ou até atrasar a sua transformação em espécies mucóides determina a infeção inicial com este patogéneo como uma prioridade na abordagem clínica". A zaragatoa orofaríngea com cultura é o meio de deteção mais usado em crianças com FQ, apesar de ter uma sensibilidade variável e limitada. Outro meio de deteção, a análise serológica com cut-offs específicos para a idade, contra antígenos comuns da *Pseudomonas Aeruginosa*, também permite uma identificação precoce desta bactéria em lactentes e crianças diagnosticadas através do rastreo neonatal. <sup>(34)</sup> Com a instauração de um tratamento progressivo e continuado, prévio ao primeiro isolamento da *Pseudomonas Aeruginosa*, esta pode ser erradicada, havendo um adiamento consequente da colonização crónica. Subsequentemente, há uma melhor evolução da doença, com atraso das complicações e melhoria da sobrevivência. Um controlo mais eficaz das infeções respiratórias

associado a um menor número de hospitalizações, contribui para uma diminuição dos custos.

(5)

### *-Nutrição*

A idade de diagnóstico é um fator importante na influência do estado nutricional, sendo que um atraso no diagnóstico aumenta a frequência de má nutrição na criança. <sup>(7)</sup> Já foram vários os estudos que demonstraram os benefícios nutricionais do rastreo neonatal. <sup>(2)</sup>

De acordo com o estudo no Wisconsin, as crianças com diagnóstico de FQ após o rastreo neonatal, comparativamente às crianças diagnosticadas convencionalmente (grupo controlo), tinham um melhor estado nutricional, com melhores percentis de peso, altura e perímetro cefálico. Em termos de malnutrição, usando como marcadores o peso ou a altura inferior aos percentis 5 ou 10, o grupo rastreado também obteve melhores resultados. Estas diferenças tornavam-se particularmente evidentes nas crianças homozigóticas para a mutação F508del e com insuficiência pancreática. Após um período de 6 meses, observou-se uma evolução a nível nutricional nos pacientes do grupo controlo devido à adoção de melhores cuidados nutricionais, mas sem alcançar os níveis observados no grupo rastreado. No seguimento de um follow-up mais longo, esta vantagem ainda persistia aos 16 anos de idade. <sup>(26)</sup>

Outra diferença significativa corresponde aos níveis de  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E). No momento do diagnóstico, estes valores eram inferiores a 300  $\mu\text{g/dl}$  (limite inferior da função biológica antioxidante normal) em cerca de 49% das crianças rastreadas, por oposição a 73% das crianças do grupo controlo. Neste grupo, as crianças com insuficiência pancreática mantiveram valores reduzidos de vitamina E durante um maior período de tempo. <sup>(26)</sup>

Os níveis de albumina e vitaminas lipossolúveis, reduzidos numa fase inicial do diagnóstico após rastreio, bem como a insuficiência pancreática são facilmente corrigidos através de uma terapêutica multivitamínica e da administração de enzimas pancreáticas. <sup>(2, 15)</sup>

*- Desenvolvimento cognitivo*

Pensa-se que o défice de vitamina E e o "insulto" nutricional precoce estão associados a menor desenvolvimento cognitivo. Como tal, o estudo de Wisconsin verificou uma relação entre a malnutrição precoce nas crianças não submetidas ao rastreio com alterações cognitivas tardias. <sup>(2, 26)</sup>

Neste estudo, as crianças do grupo controlo com défice de vitamina E no momento do diagnóstico, tinham um *Index of Cognitive Skills* significativamente inferior, quando comparadas às crianças rastreadas com valores inicialmente baixos de vitamina E e mesmo a todas as crianças com valores normais desta vitamina. Esta diferença era estatística e clinicamente significativa, traduzindo-se possivelmente numa perspetiva funcional, como baixo sucesso académico. <sup>(26)</sup>

*- Tratamento pré-sintomático*

Um dos princípios mais importantes na base de um rastreio neonatal é a possibilidade de permitir um tratamento precoce, isto é, pré-sintomático. No entanto, no caso concreto do rastreio da FQ, coloca-se o problema de não existirem ainda evidências convincentes para tais tratamentos, como por exemplo, terapêutica anti-inflamatória ou profilaxia para *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. Com o tempo, futuras terapêuticas, como terapêutica génica, cujo impacte significativo depende de uma administração precoce, ou seja, antes de existir infeção pulmonar e danos estruturais, pode tornar esta questão crítica. <sup>(26)</sup>

*- Prevenção de complicações precoces*

O início atempado do tratamento, no seguimento de um diagnóstico imediato, pode evitar algumas complicações precoces, tais como hipoproteinémia causada pela malnutrição ou desequilíbrios electrolíticos devido à perda de sódio. Nas crianças diagnosticadas após o rastreo neonatal e tratadas adequadamente, estas complicações são menos frequentes. <sup>(26)</sup>

*- Efeitos psicossociais*

O atraso de um diagnóstico clínico de FQ pode originar, a longo prazo, efeitos psicossociais negativos. Estes prejudicam a ligação entre os pais e a própria criança e diminuem o grau de confiança no médico. A maioria dos pais cujos filhos foram diagnosticados com base na clínica, referem o longo período de incerteza e ansiedade que antecedeu o diagnóstico. Por outro lado, relativamente ao diagnóstico através do rastreo neonatal, os pais estão sujeitos a um menor nível de stress. <sup>(15)</sup>

**Para os pais e família**

*- Qualidade de vida*

Este parâmetro não pode ser devidamente avaliado no lactente, pelo que, quaisquer vantagens para a qualidade de vida resultantes do rastreo neonatal, afetam principalmente os pais e a família. <sup>(26)</sup> No entanto, a avaliação dos benefícios sobre a qualidade de vida ainda permanece uma questão em debate e não existem evidências uniformemente favoráveis. <sup>(49)</sup>

Apesar do conhecimento da condição de portador ser considerado uma desvantagem, esta pode ter 3 potenciais vantagens: 1) a deteção de casais com risco genético e repercussão nas suas decisões reprodutivas, 2) o teste pré-sintomático de filhos anteriores destes casais

que podem ter FQ ainda não detetada e 3) informação do estado de portador aos restantes membros da família. <sup>(35)</sup>

*- Diagnóstico de irmãos*

Há famílias nas quais o resultado positivo do rastreio neonatal para o recém-nascido permitiu o diagnóstico do filho mais velho, não abrangido pelo programa de rastreio, constituindo indiretamente uma vantagem do rastreio neonatal. <sup>(36)</sup> Num estudo realizado, cerca de 9% das famílias com uma criança rastreada para FQ desconheciam que o filho mais velho também tinha a doença. <sup>(37)</sup> De acordo com um outro estudo de 5 famílias, estas crianças já apresentavam sintomas sugestivos mas inespecíficos de FQ, que podem ser diagnosticados erradamente como infeções respiratórias comuns, asma ou intolerância alimentar. <sup>(36)</sup>

Deste modo, um workshop realizado pela CFF, recomenda que "todos os irmãos e meios-irmãos que apresentem sinais ou sintomas de FQ ou que tenham 2 pais que sejam portadores conhecidos, realizem um teste do suor". <sup>(11, 37)</sup>

*- Decisões reprodutivas*

A precocidade do diagnóstico de uma criança afetada ou o conhecimento do estado de portador, permite oferecer aconselhamento genético aos pais e cria a oportunidade de tomarem decisões informadas sobre futuras gravidezes. Uma das opções disponíveis para os casais cujo filho foi diagnosticado através do rastreio neonatal consiste no diagnóstico pré-natal numa gravidez subsequente. No entanto, perante um resultado positivo para a doença, nem todos os casais optam por interromper a gravidez, pelo que, muitas vezes, este diagnóstico precoce não tem qualquer impacto nas decisões reprodutivas. Outra opção

disponível para casais que sejam portadores conhecidos da doença é a possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação. <sup>(38, 26)</sup>

Já na restante família da criança afetada, pode ser realizado um rastreio em cascata de modo a conhecer outros membros da família em idade reprodutiva que sejam portadores. Contudo, apenas uma pequena percentagem de familiares fazem este rastreio, possivelmente pela dificuldade em transmitir a informação genética ou pela discussão tardia acerca do risco genético. <sup>(38, 26)</sup>

### **Para a sociedade**

#### *- Finanças/Economia*

Em termos económicos, apesar da complexidade do cálculo dos custos dos serviços de saúde e dos vários pressupostos necessários, houve um pequeno número de estudos que avaliou os custos do diagnóstico no seguimento do rastreio neonatal comparativamente aos custos do diagnóstico com base na clínica. Financeiramente, há uma grande variabilidade dependente do sistema de saúde de cada país e do desempenho dos diferentes testes empregues, de acordo com a sensibilidade e especificidade. De um modo geral, os diferentes autores concluem que o rastreio neonatal constitui uma boa opção económica, já que as análises de custos são favoráveis e os custos médicos directos por paciente são inferiores aos custos do diagnóstico convencional. Outros benefícios económicos devem-se ao menor tempo de internamento e consultas, principalmente no primeiro ano de vida, das crianças diagnosticadas através do rastreio neonatal. <sup>(14, 26)</sup>

## **POTENCIAIS DESVANTAGENS**

### **Consequências psicossociais**

O rastreio neonatal é um procedimento usual realizado nos primeiros dias de vida, do qual os pais têm pouco conhecimento. Quando recebem um resultado anormal, muitas vezes inesperado, numa altura em que os pais estão fisicamente exaustos e psicologicamente sobrecarregados, experienciam estados de ansiedade e incerteza, que podem ser agravados quando o resultado é inconclusivo por deteção de variantes genéticas com significado clínico desconhecido. <sup>(39, 40)</sup> Na maioria dos programas de rastreio neonatal, há um período de espera entre o conhecimento do resultado anormal do rastreio e o resultado dos testes de diagnóstico, que pode variar de poucos dias a semanas. Pouco se sabe como este período de espera afeta os pais quanto à sua compreensão sobre a positividade do rastreio, o seu estado emocional e interação com os seus filhos. <sup>(41)</sup> Existem vários parâmetros que contribuem para o estado de incerteza dos pais, tais como a contrariedade dos resultados do rastreio e do diagnóstico ou a ausência de conhecimento acerca da história natural das mutações e das implicações na saúde de cada criança. <sup>(40)</sup>

Abordagens que incluam o uso de um vocabulário acessível que diferencie o diagnóstico intermédio de uma forma mais grave da doença, a presença e disponibilidade de um especialista credível em genética ou rastreio neonatal, a oportunidade de contactar outros pais cujas crianças estejam na mesma situação e suporte emocional podem ajudar os pais a ter uma perspetiva mais esperançosa perante resultados inconclusivos. <sup>(40, 41)</sup>

Num estudo realizado com o objetivo de avaliar o conhecimento dos pais acerca do rastreio neonatal da FQ e quais as suas sugestões para melhorar este processo, os pais descreveram inconsistência no *timing* e nos métodos usados para informá-los. Sugeriram ainda que houvesse aperfeiçoamento na comunicação verbal e escrita ao longo das várias

fases, desde a pré-concepção até aos primeiros dias de vida do recém-nascido, e que os médicos esclarecessem qual o objetivo e importância do rastreio neonatal e quando podem esperar os resultados. <sup>(39)</sup> Estas sugestões são confirmadas por um outro estudo acerca de possíveis oportunidades para melhorar a qualidade do rastreio neonatal da FQ. Neste artigo foram identificadas várias falhas preocupantes ao longo do processo de rastreio, cuja correção deveria ser imediata, nas quais a comunicação e a transferência de informação eram, claramente, os elos mais fracos. Estes resultados ilustram, mais uma vez, a importância da consistência e da standardização do processo de comunicação, bem como a confirmação que a segunda parte recebeu correctamente a informação. <sup>(42)</sup>

**Informação objetiva:**

- Probabilidade do diagnóstico de FQ;
- Explicações acerca de FQ;
- Implicações no futuro da criança;
- Procedimento do teste do suor;
- Respostas diretas/Linguagem simples
- Informações por especialista;

**Suporte emocional:**

- Abordagem personalizada;
- Inculcar sentimento de esperança;
- Adequar informação e *timing* às necessidades dos pais;
- Empatia;
- Hospitalidade;

**Figura 2** - Abordagens que permitem minimizar as consequências psicossociais do rastreio neonatal da FQ (adaptado de referência 48)

**Efeito das más notícias na relação parental**

Quando uma criança é diagnosticada nos primeiros meses de vida, os pais podem estar mais vulneráveis a perturbações depressivas e este estado pode afetar negativamente a relação parental, principalmente do lado materno. Contudo, de acordo com vários estudos, os efeitos negativos associados ao diagnóstico de FQ, como choque, ansiedade e perturbação da relação

mãe-filho, são semelhantes nas crianças diagnosticadas clinicamente ou através do rastreio neonatal. <sup>(26)</sup>

É possível que o rastreio neonatal possa diminuir, a longo prazo, as consequências psicossociais adversas inerentes a um atraso no diagnóstico, tendo em conta o consolo que os pais podem ter ao saber que a doença foi detetada atempadamente e que há a possibilidade de evitar complicações pulmonares ou nutricionais. <sup>(26)</sup>

### **Diagnóstico precoce de casos moderados ou atípicos**

Uma das potenciais desvantagens do rastreio neonatal é a deteção de casos atípicos ou moderados da doença numa idade em que estes não poderiam ser clinicamente diagnosticados. Além de que, existe ainda controvérsia na classificação de alguns resultados obtidos no rastreio que não preenchem os critérios standard de diagnóstico, como por exemplo, crianças que têm 2 mutações de CFTR mas cujo teste do suor apresenta valores normais. <sup>(43, 26)</sup> As consequências fenotípicas a longo prazo podem ser muito variáveis, e com o tempo, algumas destas crianças podem desenvolver FQ ou nunca ter quaisquer sintomas, sendo impossível prever as consequências clínicas. <sup>(43)</sup>

Na ausência de um tratamento curativo, o diagnóstico precoce destas crianças com doença moderada ou atípica não apresenta qualquer vantagem, podendo mesmo existir uma exposição a diversos tratamentos ou intervenções que não seriam necessários de acordo com a fase da sua doença. Outro risco possível é a doença microbiológica devido ao contacto com outras crianças com FQ, apesar de ser reduzido quando há cuidados nesse sentido. <sup>(26)</sup>

### **Casos falsos-negativos (assumidos como não tendo FQ)**

Existem vários fatores que podem contribuir para a não deteção de casos de FQ após o rastreio neonatal. Desde erros no procedimento em si, seja na colheita da amostra na

maternidade ou nos vários testes realizados laboratorialmente, incluindo a própria variabilidade biológica, até à fase de follow-up, com falhas na comunicação do resultado do rastreio à família. Todos estes fatores representam oportunidades específicas para melhorar a qualidade do programa de rastreio. <sup>(27)</sup> Estima-se que existam cerca de 2 a 4% de casos conhecidos como falsos-negativos em alguns programas de rastreio nos Estados Unidos. <sup>(26)</sup>

A implementação de um rastreio neonatal para a FQ pode transmitir a ideia, erradamente, que todas as crianças com a doença foram identificadas. Esta ideia pode culminar num atraso do diagnóstico da doença em crianças que não foram detetadas no rastreio neonatal, e consequentemente, associar-se a um atraso do tratamento. Haveria assim mais preocupações relacionadas com a nutrição e crescimento, maior taxa de complicações, um aumento da ansiedade e frustração da família e a possibilidade de obter piores resultados pulmonares. Este assunto foi abordado num estudo publicado em 2011, cujo objetivo era determinar qual o impacto do rastreio neonatal da FQ na deteção da doença em crianças que não tinham sido identificadas como tendo a doença, tendo concluído que o acesso ao rastreio neonatal não causa qualquer atraso no diagnóstico destas crianças. Esse mesmo estudo também demonstrou que, nesse grupo de crianças, a apresentação da doença tende a ser semelhante, apesar de variabilidade nas mutações responsáveis subjacentes. <sup>(44)</sup>

A idade em que o diagnóstico de FQ é feito pode ter um grande impacto em diferentes facetas da vida da criança, como na adesão aos esquemas terapêuticos, na qualidade de vida e longevidade ou na estrutura familiar. <sup>(44)</sup>

Apesar do grupo de crianças com FQ que não serão identificadas no rastreio neonatal corresponder a uma pequena percentagem, é importante que, perante um quadro clínico sugestivo, a suspeita clínica se mantenha e que seja considerado o diagnóstico de FQ, independentemente de um resultado negativo aquando do rastreio neonatal. <sup>(44, 45, 46)</sup>

**Detecção de portadores**

Apesar do objetivo do programa de rastreio neonatal ser essencialmente a deteção de casos de doença e não estar direcionado para a deteção de portadores, ainda há um número significativo de casos que são detetados como tal. Estas situações podem estar na origem de mal entendidos e despertar nos pais uma resposta emocional negativa, com consequências inter e intrapessoais. Estes possuem informações incompletas e equívocas sobre o risco real associado ao estado de portador de FQ e podem ter a ideia que o seu filho, por ser portador da doença, não é "normal" e pode ficar doente, e mesmo 1 ano depois, acreditam que os seus filhos têm FQ ou podem desenvolver a doença. <sup>(47, 26)</sup>

Contudo, esta questão não está bem esclarecida. Ainda que os portadores de FQ devam ser perfeitamente saudáveis, houve estudos que evidenciaram um maior número de portadores de FQ entre adultos com patologias como bronquiectasias idiopáticas, infeções pulmonares por micobactérias não tuberculosas, rinosinusite crónica e pancreatite crónica idiopática. Em relação a possíveis implicações a longo prazo nos portadores identificados pelo rastreio neonatal, não existem quaisquer estudos. <sup>(26)</sup>

O agregado familiar é igualmente afetado dado que a probabilidade de existirem portadores na família é maior, sendo ainda oferecido aconselhamento genético aos pais das crianças identificadas como portadoras. A necessidade da criança ter conhecimento do seu próprio estado e qual a idade mais apropriada também é uma questão com que os pais têm de lidar. <sup>(26)</sup>

O aconselhamento genético através de um modelo centrado na família, aquando da realização do teste de diagnóstico, adquire um papel essencial, na medida em que permite oferecer informações aos pais e esclarecer as suas dúvidas sobre o resultado obtido e quais as implicações para o seu filho, minimizando o seu stress. Para alcançar estes objetivos, o

aconselhamento deve ser um processo interativo de avaliação nas necessidades dos pais e adaptação adequada das respostas. <sup>(47, 48)</sup>

### **Aquisição de *Pseudomonas Aeruginosa***

Com o rastreio neonatal, o diagnóstico de FQ pode ser antecipado por mais de um ano em 50% dos casos. Esta antecipação, de um ponto de vista microbiológico, pode-se traduzir na exposição de crianças assintomáticas à transmissão nosocomial de infeções respiratórias, em que a colonização da *Pseudomonas Aeruginosa* é a mais grave. <sup>(49)</sup> Deste modo, uma das eventuais desvantagens do rastreio neonatal, é o aumento da aquisição de *Pseudomonas Aeruginosa* numa idade mais precoce, quando as crianças estão em contacto com pacientes mais velhos aquando do seguimento em centros especializados. No entanto, esta colonização precoce pode ter sido detetada mais cedo devido à vigilância microbiológica mais eficaz. <sup>(1, 26)</sup>

A adoção de medidas rigorosas, a nível hospitalar e nos centros especializados, com vista a controlar a transmissão de infeções, contribui para a diminuição do risco de infeções respiratórias e, como tal, para a idoneidade do rastreio neonatal. <sup>(49)</sup>

**IMPLEMENTAÇÃO DO RASTREIO NEONATAL**

No início da década de 80, a disponibilidade de um método para o rastreo neonatal da FQ desencadeou iniciativas governamentais na Austrália e nos EUA para rastreo neonatal, apesar da continuação do debate acerca dos benefícios e riscos deste procedimento. <sup>(1)</sup> Em 1992, a Sociedade Americana de Genética Humana não recomendava o rastreo neonatal da FQ, excepto em indivíduos que tivessem uma história familiar da doença. Já em 1997, uma revisão sistemática das evidências científicas deste programa, levou o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a criar recomendações para a implementação de programas-piloto de rastreo e, mais tarde, a concluir que o rastreo neonatal se justificava, dado a sobreposição dos benefícios sobre os riscos. <sup>(49)</sup> Assistiu-se assim, nos últimos anos, a uma expansão rápida da implementação desta iniciativa, e no ano de 2010, o número de países europeus que realizavam rastreo neonatal da FQ, a nível nacional ou regional, aumentou para 14 e, nos Estados Unidos, todos os estados fazem o rastreo neonatal da FQ. <sup>(6, 50)</sup> Na Alemanha, a legislação nacional não permite o rastreo genético da população, o que praticamente invalida alguns dos métodos de rastreo tradicionais usados no rastreo neonatal da FQ. <sup>(20)</sup>

Contudo, e apesar do rastreo neonatal estar disponível há aproximadamente 3 décadas, a maioria dos programas estão implementados a nível regional ou local e ainda existem poucos programas a nível nacional. A incerteza acerca dos benefícios a longo prazo e a ausência de um método de rastreo definitivo podem ser possíveis justificações. <sup>(1,3)</sup>

O sucesso de um programa de rastreo neonatal deve-se à capacidade do programa em identificar apropriadamente casos de FQ e referenciá-los para um seguimento adequado enquanto, simultaneamente, cumpre as necessidades dos casos que não têm FQ, em particular, das crianças identificadas como portadoras da doença. Algumas medidas de eficácia do

programa de rastreio incluem uma sensibilidade próxima de 100%, a capacidade de minimizar a invasão na vida dos pais com filhos não afetados, uma integração da FQ no conjunto de doenças englobadas no programa de rastreio aceite pelas famílias ou a aceitação e o impacto nos cuidados de saúde primários, que devem lidar com os resultados do rastreio e com a ansiedade associada. <sup>(51)</sup>

No seguimento de um Workshop realizado pela CFF, foi elaborado um relatório com *guidelines* para a implementação de um programa de rastreio neonatal da FQ. Estas orientações esboçam os passos necessários para um programa de sucesso (Figura 3), baseadas na experiência de outros programas já existentes, com o objetivo de facilitar a execução e a difusão de um rastreio neonatal de elevada qualidade. <sup>(52)</sup> O planeamento deve ter início com a formação de um grupo de trabalho, composto pelos eventuais responsáveis pelo programa de rastreio, sejam médicos, enfermeiros, conselheiros genéticos ou pais de crianças com FQ. Este grupo deve desenvolver um algoritmo de rastreio que optimize o uso dos recursos disponíveis e dos objetivos estabelecidos, tendo em conta aspetos como os mecanismos existentes para a colheita de amostras, a demografia regional/nacional, o espectro da doença que será detetado e quais as taxas de erro aceitáveis para o rastreio. Deve ainda assegurar, previamente à implementação do rastreio neonatal da FQ, que todas as orientações necessárias e recursos para o rastreio, diagnóstico e tratamento são devidamente estipulados, tais como material educativo para os pais e para os cuidados de saúde primários; procedimentos para o rastreio e para disponibilização de testes diagnósticos e de aconselhamento para as crianças com rastreio positivo e para as suas famílias; e protocolos de tratamento e seguimento para os doentes. <sup>(52)</sup>



	Definir valores para classificação (positivo, negativo, intermédio)	
	<u>Aconselhamento genético</u> No dia do TS ou no follow-up	
<b>Qualidade de controlo</b>	Devem ser reportados: - todos resultados do TS de crianças com RNN positivo - todos resultados do TS de crianças com clinica sugestiva - resultados da análise de DNA - discordância de resultados (ex: entre análise de mutações e TS)	Permite melhorar a qualidade do programa de RNN, deteção riscos não antecipados, modificação e avaliação contínua do programa.

Legenda: *RNN*- Rastreio Neonatal; *FQ* - Fibrose Quística; *IRT* - Tripsinogénio Imunoreativo; *VP* - Verdadeiros Positivos; *FP* - Falsos Positivos; *VN* - Verdadeiros Negativos; *FN* - Falsos Negativos; *CSP* - Cuidados de Saúde Primários; *TS* - Teste Suor; *CE* - Centro Especializado

Idealmente, o programa de rastreio neonatal da FQ deve ser coordenado pelo programa nacional de rastreio neonatal em vigor, providenciando a centralização de todo o sistema e a integração de um novo rastreio nos já existentes. <sup>(51)</sup> É importante, antes da sua implementação, que haja um reconhecimento e uma aceitação informada da responsabilidade inerente ao seguimento das crianças não afetadas pelos cuidados de saúde primários juntamente com o seguimento e tratamento das crianças afetadas. É igualmente essencial assegurar que os programas de rastreio neonatal sejam designados e implementados de um modo rigoroso e pensado, que minimize quaisquer angústias para a família, e que sejam estabelecidos com uma cuidada consideração das eventuais implicações para a população como um todo. <sup>(51, 53)</sup>

Além da implementação do rastreio neonatal, há países que financiam também a criação de centros especializados para a FQ, com cuidados e recursos específicos. Estes centros permitem o seguimento de vários pacientes, integrados numa abordagem multidisciplinar por especialistas na doença com um protocolo standard de *follow-up*. Algumas das funcionalidades destes centros são: confirmar e explicar o diagnóstico de FQ em recém-nascidos rastreados e assegurar o seu seguimento; desenvolver estratégias terapêuticas; promover a coordenação dos cuidados de saúde; providenciar aconselhamento genético e educação terapêutica para o paciente e para a família e avaliar a eficácia de todo este sistema.<sup>(23)</sup>

Se a implementação do rastreio neonatal para a FQ e as suas despesas de funcionamento forem vistas como um impedimento, este pode não ser realizado. Em muitos governos discute-se os benefícios potenciais do rastreio neonatal de várias doenças hereditárias em comparação com o seu diagnóstico clínico. Perante a implementação de um programa de rastreio neonatal, deve existir um equilíbrio entre os custos associados e os potenciais benefícios, quer para o paciente, como para o Estado, em termos económicos.<sup>(54)</sup>

Vários estudos que visam a relação custo-eficácia, abordaram este tema e avaliaram principalmente os custos virtuais da implementação deste programa de rastreio neonatal, comparando-os com a realização do teste do suor, sendo este o único método viável que permite estabelecer o diagnóstico de FQ. Existem evidências crescentes sobre as vantagens, a nível clínico e de impacto na saúde, de um diagnóstico precoce e pré-sintomático da doença através do rastreio neonatal, devido ao menor encargo de tratamentos quando comparados ao grupo diagnosticado clinicamente. Num destes estudos, foi demonstrado que os pacientes com FQ até aos 9 anos, nos quais o diagnóstico apenas se baseou na apresentação clínica, receberam terapêutica cuja estimativa de custos é claramente superior aos custos dos tratamentos recebidos pelos doentes diagnosticados no seguimento do rastreio neonatal.

Contudo, desconhece-se ainda se estas prováveis poupanças, atribuídas à diminuição das necessidades terapêuticas, seriam suficientes para suportar os custos da implementação do programa de rastreio. <sup>(54)</sup>

Finalmente, os resultados suportam a hipótese de que a implementação de um programa de rastreio neonatal beneficia os doentes com FQ, através da obtenção de melhores resultados clínicos e da redução da morbilidade. Providencia também benefícios sociais e de aprendizagem para a família, com diminuição do tempo consumido em terapia inalatória (nebulizações) e intravenosa, e ainda benefícios económicos para o Estado, devido à redução de tratamentos realizados nos primeiros anos de vida. Mesmo que o dinheiro economizado não compense na totalidade os custos do programa de rastreio, caso o ratio entre as despesas e benefícios integre uma margem razoável, a positividade do impacto do rastreio neonatal da FQ na Saúde justifica a sua implementação. <sup>(54)</sup>

Outras alternativas, além do rastreio neonatal, como o rastreio de portadores ou o rastreio pré-natal, podem resultar numa diminuição de custos, demonstrada em estudos económicos, já que a poupança em cuidados de saúde contrabalança os próprios custos do rastreio. <sup>(22)</sup>

O rastreio neonatal para a FQ continua a oferecer novos desafios à medida que novas tecnologias emergem. Os programas necessitam de monitorizar os seus resultados e de preparação para fazer um *update* das estratégias de rastreio, de modo a melhorar a sensibilidade e minimizar os aspetos negativos do rastreio. A emergência de programas de rastreio de portadores baseado em comunidades dispersas tem o potencial de alterar a prevalência de nados vivos com FQ, o que, por sua vez, pode ter um impacto significativo no rastreio neonatal da FQ. <sup>(6)</sup> Desafios para o futuro incluem a necessidade de definir melhores práticas, isto é, definir um programa de rastreio ideal, para as populações individuais, onde a frequência das mutações de CFTR pode não refletir as frequências a nível mundial,

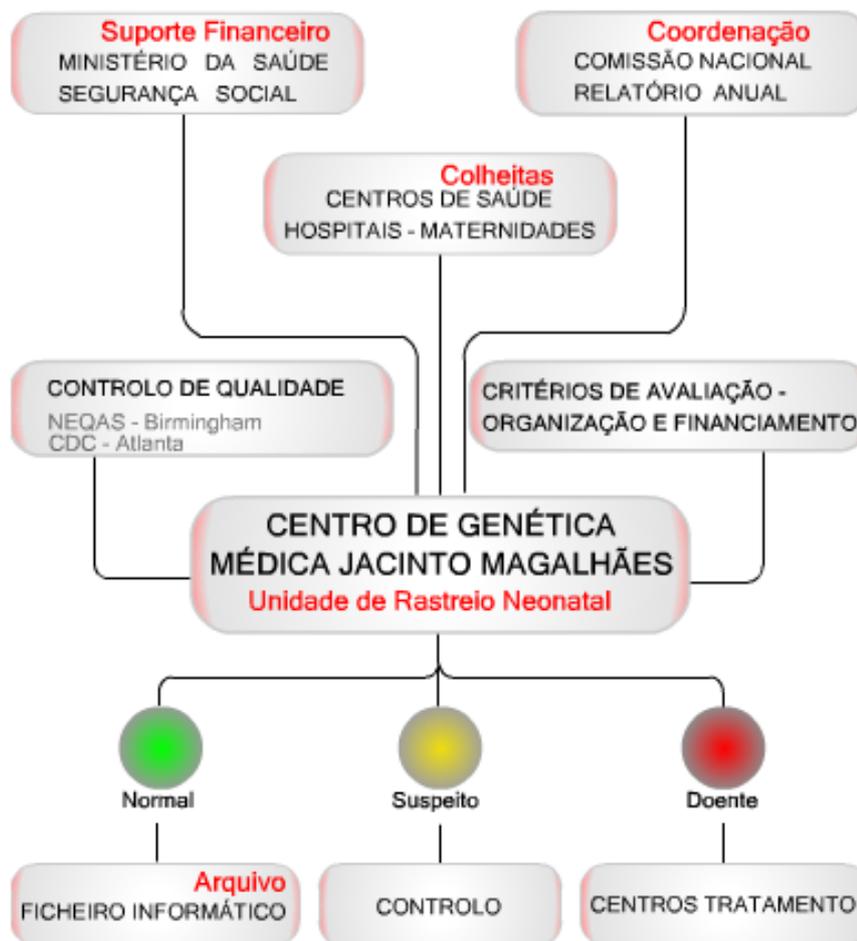
estabelecer *guidelines* ideais e protocolos para o seguimento após o rastreio e tratamento e assegurar que as crianças identificadas pelos programas de rastreio neonatal sejam referidas para centros de cuidados de FQ especializados. <sup>(1)</sup>

**E EM PORTUGAL?**

Em Portugal, foi instituído o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, conhecido como "Teste do pézinho", em 1979, por iniciativa do Instituto de Genética Médica e incluía apenas o rastreio da fenilcetonúria. Os primeiros meses destinaram-se à avaliação da receptividade das mães ao programa, escolha da organização mais adequada ao nosso país e estudo das várias metodologias de trabalho. Foram divulgados os objetivos do rastreio e o modelo organizativo proposto, sendo que os distritos de Porto, Braga e Funchal foram os primeiros a apresentar taxas de cobertura significativas. <sup>(55)</sup>

Em 1986, incluiu-se o rastreio do Hipotiroidismo Congénito e a organização do programa começou a estruturar-se em moldes semelhantes aos actuais. A taxa de cobertura a nível nacional rondava os 85%. Ao longo dos anos, a implantação assegurada do rastreio a nível nacional e uma organização estabelecida, permitiu alterar aspetos técnicos e assistenciais do programa: o tempo médio de início de tratamento foi encurtado, a taxa de cobertura foi melhorada, criaram-se associações de pais das crianças diagnosticadas para um melhor apoio, entre outros. <sup>(55)</sup>

A partir de 2006, assistiu-se a uma reformulação deste programa de diagnóstico precoce e todo o território nacional ficou coberto por esta iniciativa. Em Outubro desse ano, por decisão do Conselho de Ministros, o Instituto de Genética Médica foi integrado no Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge (INSA), o que originou também a integração do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. Foi criada a Unidade de Rastreio Neonatal e o Laboratório Nacional de Rastreio, entre outras comissões, e o leque das doenças hereditárias a rastrear foi alargado, com base no princípio da existência de tratamento específico para a doença rastreada. (Figura 4) <sup>(55)</sup>



**Figura 4** - Organização atual do Programa Nacional de Diagnóstico Precoce em Portugal (retirado da referência 55)

O Teste do Pézinho é realizado entre o 3º e o 6º dia nos Centros de Saúde ou na Maternidade, através da colheita de sangue na face lateral do calcanhar do bebé, e permite o diagnóstico de mais de 20 doenças: hipotiroidismo congénito, fenilcetonúria e outras aminoacidopatias, acidúrias orgânicas e doenças hereditárias da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos ácidos gordos.<sup>(55)</sup>

As crianças diagnosticadas são referenciadas para Centros de Tratamento onde podem ser acompanhadas por equipas multidisciplinares e especializadas. As crianças cujo diagnóstico não é conclusivo são seguidas em consultas de controlo.<sup>(55)</sup>

### **Rastreo da Fibrose Quística em Portugal**

Entre 1992 e 1995, foi realizado um rastreo experimental da FQ, nos distritos do Porto e Coimbra. No entanto, não foi dada continuidade a esta iniciativa devido a várias razões:

- Ausência de um tratamento eficaz;
- Falta de especificidade do marcador IRT com cerca de 1% de falsos-positivos;
- Baixa frequência da mutação F508del na população portuguesa;
- Incidência menor do que a esperada inicialmente.<sup>(55)</sup>

Até ao momento, não existiram outras iniciativas de incorporar esta doença no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce e não existe qualquer perspectiva de implementação de um rastreo neonatal para a FQ no nosso país.

## **DISCUSSÃO**

A Fibrose Quística é uma das doenças hereditárias mais frequente na população caucasiana, associada a uma baixa sobrevida e sem qualquer tratamento curativo. No entanto, a sobrevivência aumentou significativamente nas últimas décadas, devido principalmente a uma evolução do tratamento da doença. Estima-se uma probabilidade de sobrevivência de 80% aos 45 anos mas aproximadamente 6% dos doentes morre durante a infância. A expectativa de vida ronda os 45,8 anos. <sup>(22)</sup>

Tradicionalmente, o diagnóstico da FQ baseia-se na apresentação clínica, porém, têm sido várias as razões no sentido de incluir esta doença num programa de rastreio neonatal. De acordo com as recomendações do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), esta iniciativa justifica-se dado a relação favorável entre os eventuais benefícios e riscos.

Os indivíduos que são diagnosticados com FQ no seguimento do rastreio neonatal são submetidos a um tratamento mais precoce e têm melhor estado nutricional, melhor crescimento e menor número de hospitalizações, enquanto que um atraso no diagnóstico pode originar um défice nutricional e deterioração da função pulmonar, e até uma disfunção cognitiva significativa. O rastreio neonatal também demonstrou diminuir o risco de complicações ameaçadoras de vida durante a infância. As famílias dos doentes com FQ beneficiam substancialmente do rastreio neonatal, já que este evita o atraso, em média, de 15 meses, entre o início dos sintomas e o diagnóstico, além da ansiedade, frustração e stress emocional inerentes. Pode ainda possibilitar a identificação da doença nos filhos mais velhos e pode lhes ser oferecido aconselhamento genético. <sup>(52)</sup>

De acordo com a base de dados de FQ do Reino Unido, na ausência de programa de rastreio neonatal, mais de 95% dos pacientes com a doença, que sejam homocigóticos para a mutação mais comum, F508del, são diagnosticados apenas por volta dos 6 anos. Além disso,

os pacientes que sejam diagnosticados com base na apresentação clínica após os 2 meses de idade, manifestam piores resultados clínicos, apesar de receberem terapia a longo prazo durante, pelo menos, os primeiros 10 anos. <sup>(56)</sup>

O objetivo do rastreio neonatal da FQ é oferecer às crianças com FQ uma oportunidade de receber precocemente cuidados médicos especializados que permitam manter um crescimento e desenvolvimento normais e atrasar a infeção pulmonar, associada a um declínio subsequente da função pulmonar. <sup>(52)</sup> Idealmente, este rastreio deveria ser incorporado como uma parte integrada num sistema mais amplo de um programa de rastreio neonatal, que possibilite uma educação coordenada e compreensiva, seguimento clínico e maximização da sua qualidade. <sup>(50)</sup>

Quando se considera o caminho futuro para o rastreio neonatal da FQ, é importante ter em mente os objetivos gerais do rastreio neonatal: providenciar um benefício para um bebé afetado após o diagnóstico precoce, associado a danos mínimos para o bebé e para a comunidade. A documentação dos resultados é vital, para que os benefícios sejam avaliados. As possíveis desvantagens do rastreio são poucas e incluem os custos financeiros suportados pela comunidade e outros custos que advêm dos resultados falsamente positivos. Ambos são muito dependentes do método de rastreio e da estratégia adotada. Nenhum método ou estratégia funciona igualmente para todas as regiões. <sup>(14)</sup> As preocupações mais significativas sobre a prática de um rastreio de rotina relacionam-se com o impacto biomédico e psicossocial a longo prazo na saúde das crianças. Particularmente, tem-se dado especial atenção à investigação dos progressos da sobrevivência do doente com FQ e ao estado das suas funções pulmonar e nutricional, bem como à avaliação da qualidade de vida de acordo com uma abordagem multidisciplinar que engloba vertentes física, psicológica e social. <sup>(49)</sup>

No geral, há evidências suficientes para sustentar a introdução universal do rastreio neonatal da FQ, particularmente porque os riscos são pequenos e certamente superados pelo

seu potencial de proporcionar benefícios. Apesar de atualmente as evidências serem mais fortes para os efeitos nutricionais e cognitivos, é provável que futuras terapias respiratórias levem igualmente a vantagens significativas para a função pulmonar, dando atenção para a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em primeiro lugar. Com o tempo, se verá que o início apropriado do tratamento antes da infeção pulmonar crónica e do estabelecimento de danos levará a um aumento da expectativa de vida das pessoas com FQ. <sup>(26)</sup>

Numa perspetiva económica, o rastreio neonatal está associado a menores custos de tratamento estimado e menor número de admissões hospitalares para terapêutica invasiva em relação aos doentes diagnosticados clinicamente, o que sugere que os custos indiretos e a rutura na vida familiar também será menor. Além disso, as potenciais poupanças no orçamento anual de tratamento poderia compensar, em parte ou na totalidade, os custos de um serviço nacional de rastreio neonatal. Assim, o argumento de que a espera até que os pacientes desenvolvam sintomas é potencialmente mais rentável que um diagnóstico precoce, permitindo assim poupar o dinheiro que seria gasto em tratamento profilático e preventivo, não é verdade. Coloca-se assim a questão: Será que os programas de rastreio neonatal para a FQ deveriam ser adotados internacionalmente? Acredita-se que o peso das evidências clínicas, sociais e económicas sugere que a resposta a esta questão é, incondicionalmente, sim. <sup>(54)</sup>

Finalmente, poderemos colocar a questão acerca do porquê de vários países do mundo ocidental não rastrearem rotineiramente a FQ, apesar da excelência e disponibilidade dos vários testes e das recomendações do CDC. <sup>(31)</sup> Um destes exemplos é Portugal.

Em Portugal, existe o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, instituído em 1979. Este programa engloba o rastreio de mais de 20 doenças, baseado no princípio da existência de um tratamento específico para cada doença rastreada. No início da década de 90, houve um rastreio experimental para a Fibrose Quística, a nível regional, nos distritos do Porto e

Coimbra. No entanto, após uma duração de 3 anos, esta iniciativa não teve continuidade, devido a várias razões já equacionadas: ausência de um tratamento eficaz, falta de especificidade do marcador IRT, baixa frequência da mutação F508del na população portuguesa e menor incidência do que a esperada inicialmente. <sup>(55)</sup>

Atualmente, e à luz do presente trabalho, estas razões podem ser refutadas. A duração do rastreio experimental em si, ao ser demasiado curta, não é suficiente para concluir as causas que levaram à sua descontinuação. Apesar de não existir qualquer estudo acerca da incidência real da FQ na população portuguesa, estima-se que esta esteja dentro da média europeia, sendo a mutação F508del a alteração genética mais frequente. São vários os métodos disponíveis para o rastreio e os dois algoritmos mais usados - IRT/IRT e IRT/Análise de DNA - são ambas opções viáveis para o rastreio neonatal da doença no nosso país, cada um com as suas vantagens e desvantagens, já aqui discutidas. Em relação ao tratamento, os cuidados com a FQ entraram numa nova era, caracterizada por uma melhor estratégia na orientação clínica, na qual a prevenção em populações pré-sintomáticas passou a ser uma característica dominante, contrariamente à tradicional abordagem de intervenção após o aparecimento da doença. Esta nova abordagem é proativa, ao invés de reativa, e permite uma individualização de cuidados. É caracterizada por cuidados predominantemente ambulatoriais, em vez das hospitalizações repetidas, e uma estratégia fundamentalmente de prevenção da malnutrição e das infeções crónicas com *Pseudomonas aeruginosa* através de uma vigilância clínica de rotina. Esta nova era traz ainda benefícios económicos relacionados com um menor número de hospitalizações e menos tratamentos dispendiosos como antibioterapia intravenosa. <sup>(31)</sup>

Em suma, as razões afirmadas anteriormente para a descontinuação do rastreio neonatal da FQ em Portugal são refutáveis e não justificam, no presente momento, a ausência de uma nova perspetiva de implementação. Neste sentido, a integração da FQ no leque de

doenças abrangido pelo Programa Nacional de Diagnóstico Precoce é uma iniciativa que  
requere a nossa total atenção.

**AGRADECIMENTOS**

Muito especialmente, ao Dr. José António Pinheiro, pela disponibilidade, colaboração, conhecimentos transmitidos e capacidade de estímulo ao longo de todo o trabalho.

À minha família, em particular os meus pais, o meu irmão e o meu avô, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, em especial à Rita, por todo o apoio.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sharp JK, Rock MJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*. 2008 Dec;35(3):107–15.
2. Rock, MJ. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clinics In Chest Medicine*. 2007; 28: 297-305
3. Rodrigues R, Pedro KP, Magalhães PKR. Cystic fibrosis and neonatal screening Fibrose cística e a triagem neonatal. *Cad. Saúde Pública*. 2008; Sup 4:475–84.
4. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of The European Cystic Fibrosis Society*. 2007 Jan;6(1):57–65.
5. Gartner S, Cobos N. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*. 2009 Dec;71(6):481–2.
6. Castellani C, Massie J. Emerging issues in cystic fibrosis newborn screening. *Current Opinion In Pulmonary Medicine*. 2010 Nov;16(6):584–90.
7. Renter F, Fern A, Mart I, Segal E. Comparación del estado clínico-funcional en niños con fibrosis quística detetados por pesquisa neonatal o por síntomas clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(5):430–5.
8. Doull I. What and when to collect from infants with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 2007 Oct;92(10):831–2.
9. Groose SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis: Evaluation of Benefits and Risks and Recommendations for State Newborn Screening Programs. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2004 Out;53(RR13);1-36

10. Lemos S, Gamboa F, Pinheiro JA. Fibrose quística na Região Centro de Portugal. *Acta Médica Portuguesa*. 2010;11–5.
11. Farrell PM, Rosestein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *Pediatr Pulmonol* 2008 Aug;153(2):S4-S14.
12. Hayes DJ. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Southern Medical Journal*. 2006 Apr; Vol 99, N°4.
13. Mayell SJ, Munck a, Craig J V, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. Elsevier B.V.; 2009 Jan;8(1):71–8.
14. Wilcken B. Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(4):537–43.
15. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. European Cystic Fibrosis Society; 2009 May;8(3):153–73.
16. Langen AMMV, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJP, Van der Ploeg CPB et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. *Thorax*; 2012;67:289-295.
17. Korzeniewski SJ, Young WI, Hawkins HC, Cavanagh K, Nasr SZ, Langbo C, et al. Variation in immunoreactive trypsinogen concentrations among Michigan newborns and implications for cystic fibrosis newborn screening. *Pediatric Pulmonology*. 2011 Feb;46(2):125–30.

18. Baker MW, Groose M, Hoffman G, Rock M, Levy H, Farrell PM. Optimal DNA tier for the IRT/DNA algorithm determined by CFTR mutation results over 14 years of newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society.*; 2011 Jul;10(4):278–81.
19. Thauvin-Robinet C, Munck a, Huet F, Génin E, Bellis G, Gautier E, et al. The very low penetrance of cystic fibrosis for the R117H mutation: a reappraisal for genetic counselling and newborn screening. *Journal of Medical Genetics.* 2009 Nov;46(11):752–8.
20. Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, et al. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010 Oct;33(Suppl 2):S263–71.
21. Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, Anstead M, Farrell PM. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):e339–47.
22. Van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2006 Sep;118(3):896–905.
23. Munck A, Dhondt J-L, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *The Journal of Pediatrics.* 2008 Aug;153(2):228–33, 233.e1.
24. Nelson MR, Adamski CR, Tluczek A. Clinical practices for intermediate sweat tests following abnormal cystic fibrosis newborn screens. *Journal of Cystic Fibrosis :*

- Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society; 2011 Dec;10(6):460–5.
25. Mérelle ME, Scheffer H, De Jong D, Dankert-Roelse JE. Extended gene analysis can increase specificity of neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992). 2006 Nov;95(11):1424–8.
  26. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008 Jan;Vol 93 N°1.
  27. Rock MJ, Levy H, Zaleski C, Farrell PM. Factors accounting for a missed diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatric Pulmonology*. 2011 Dec;46(12):1166–74.
  28. Massie J, Curnow L, Gaffney L, Carlin J, Francis I. Declining prevalence of cystic fibrosis since the introduction of newborn screening. *Archives of Disease in Childhood*. 2010 Jul;95(7):531–3.
  29. Hale JE, Parad RB, Comeau AM. Newborn screening showing decreasing incidence of cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 28;358(9):973–4.
  30. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2006 Sep;149(3):362–6.
  31. Farrell PM. The meaning of “early” diagnosis in a new era of cystic fibrosis care. *Pediatrics*. *Pediatrics* 2007 Jan;119(1):156–7.
  32. Mott LS, Gangell CL, Murray CP, Stick SM, Sly PD. Bronchiectasis in an asymptomatic infant with cystic fibrosis diagnosed following newborn screening. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. European Cystic Fibrosis Society; 2009 Jul;8(4):285–7.

33. Stick SM. Clinical trials in infants with cystic fibrosis detected following newborn screening. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2008 Sep;9(3):176–80.
33. Jr DH, Farrell PM, Li Z, West SE. *Pseudomonas aeruginosa* Serological Analysis in Young Children with Cystic Fibrosis Diagnosed Through Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol* 2010 Jan;45(1):55-61.
35. Lagoe E, Labella S, Arnold G, Rowley PT. Cystic Fibrosis Newborn Screening: A Pilot Study to Maximize Carrier Screening. *Genetic Testing*. 2005;Vol 9 N°3
36. Sands D, Zybert K, Nowakowska A. Cystic fibrosis newborn screening enables diagnosis of elder siblings of recalled infants--additional benefit. *Folia histochemica et cytobiologica / Polish Academy of Sciences, Polish Histochemical and Cytochemical Society*. 2010 Jan 1;48(1):163–5.
37. Munck A, Houssin E, Roussey M. The importance of sweat testing for older siblings of patients with cystic fibrosis identified by newborn screening. *The Journal of Pediatrics*. Mosby, Inc.; 2009 Dec;155(6):928–930.e1.
38. McClaren BJ, Metcalfe S a, Aitken M, Massie RJ, Ukoumunne OC, Amor DJ. Uptake of carrier testing in families after cystic fibrosis diagnosis through newborn screening. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. Nature Publishing Group; 2010 Oct;18(10):1084–9.
39. Tluczek A, Ph D, Orland KM, Nick SW, Brown L. Newborn Screening: An Appeal for Improved Parent Education. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2009;23(4):326–334.
40. Tluczek A, McKechnie AC, Lynam PA. Modify Uncertainty Theory and Parents' Perspectives about Equivocal Diagnostic Results for Cystic Fibrosis. *Qual Health Res*. 2010 Feb;20(2):209–223.

41. Tluczek A, Kosciak RL, Modaff P, Pfeil D, Rock MJ, Farrell PM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: parents' preferences regarding counseling at the time of infants' sweat test. *Journal of Genetic Counseling*. 2006 Aug;15(4):277–291.
42. Groose MK, Reynolds R, Li Z, Farrell PM. Opportunities for Quality Improvement in Cystic Fibrosis Newborn Screening. *J Cyst Fibros*. 2011 Jul;9:284–287.
43. Perobelli S, Zanolla L, Tamanini A, Rizzotti P, Maurice Assael B, Castellani C. Inconclusive cystic fibrosis neonatal screening results: long-term psychosocial effects on parents. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009 Dec;98(12):1927–34.
44. Maclean JE, Solomon M, Corey M, Selvadurai H. Cystic fibrosis newborn screening does not delay the identification of cystic fibrosis in children with negative results. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. European Cystic Fibrosis Society; 2011 Sep;10(5):333–7.
45. Collaco JM, Panny SR, Hamosh A, Mogayzel PJ. False negative cystic fibrosis newborn screen. *Clinical Pediatrics*. 2010 Mar;49(3):214–6.
46. Dunn CT, Skrypek MM, Powers ALR, Laguna T a. The need for vigilance: the case of a false-negative newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e446–9.
47. Cavanagh L, Compton CJ, Tluczek A, Brown RL, Farrell M. Long-Term Evaluation of Genetic Counseling Following False-Positive Newborn Screen for Cystic Fibrosis. *J Genet Couns*. 2010 Apr;19(2):199–210.
48. Tluczek A, Zalesky C, Stachiw-Hietpas D, Modaff P, Adamski CR, Nelson MR et al. A Tailored Approach to Family-Centered Genetic Counseling for Cystic Fibrosis Newborn Screening: The Wisconsin Model. *J Genet Couns*. 2011 Apr;20(2):115-128.

49. Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):888–95.
50. Hale JE, Parad RB, Dorkin HL, Gerstle R, Lapey A, O’Sullivan BP, et al. Cystic fibrosis newborn screening: using experience to optimize the screening algorithm. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2010 Oct;33(Suppl 2):S255–61.
51. Comeau AM, Parad R, Gerstle R, O’Sullivan BP, Dorkin HL, Dovey M, et al. Challenges in implementing a successful newborn cystic fibrosis screening program. *The Journal of Pediatrics*. 2005 Sep;147(3 Suppl):S89–93.
52. Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, Hoffman G, Parad RB, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e495–518.
53. Southern KW. Determining the optimal newborn screening protocol for cystic fibrosis. *Thorax*. 2012 Apr;Vol 67 N°4
54. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *The Lancet*. 2007 Apr;Vol 369
55. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Centro de Saúde Pública Dr. Gonçalves Ferreira. Programa Nacional de Diagnóstico Precoce. [Internet] c2003-2007 (acesso em 2013 Jan) Disponível em <http://www.diagnosticoprecoce.org/index.htm>
56. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):19–28.